



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**INFEÇÕES ALIMENTARES POR CAMPYLOBACTER**

Trabalho submetido por  
**Carlota Duarte Castro Neto**  
Para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**novembro de 2017**





# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **INFEÇÕES ALIMENTARES POR CAMPYLOBACTER**

Trabalho submetido por  
**Carlota Duarte Castro Neto**  
Para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Helena Barroso**

**novembro de 2017**



“O valor das coisas não está no tempo em que elas duram,  
mas na intensidade que acontecem.  
Por isso existem momentos inesquecíveis,  
coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”  
*Fernando Pessoa*



## **Agradecimentos**

Ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, por ser uma segunda casa sempre de portas abertas, que me proporcionou experiência e aprendizagens imprescindíveis para a minha formação académica.

Aos meus amigos de toda a vida, que continuam ao meu lado desde a infância, Raquel Martins, Marta Martins, Francisca Castro, André Almeida, Pedro Fortunato e Tomás Vieitos, um obrigada por fazerem parte do que sou.

Aos meus amigos e companheiros, Madalena Cruz, Patrícia Mendonça, Catarina Amoêdo, Rita Leiras, Sara Silva, Inês Vale, Sofia Maçãs, Jéssica Freitas, Mariana Gonçalves, Rui Barros, Leonardo Matos, Fábio Jesus e João Montez, que nesta aventura de cinco anos, tornaram uma amizade memorável numa família que levo para a vida. A autenticidade que descreve cada um de vocês é infindável, um obrigada de coração.

Aos meu avós, tios e primos um agradecimento especial por todo o apoio e por acreditarem sempre em mim. A família não se escolhe, mas tenho a certeza que se pudesse escolheria cada um de vocês para fazerem parte da minha vida. Muito obrigada.

Ao Afonso, pela paciência inigualável em todos os momentos, por nunca me deixar desistir, por todos os conselhos e sobretudo todo o carinho. És sem dúvida o melhor do mundo e fazes-me feliz, obrigada.

Ao meu irmão, por ser desde sempre a pessoa mais importante da minha vida, pela cumplicidade, pelos momentos de riso que só ele proporciona e por toda a intensidade dos momentos que vivemos. Sem ti, nada disto seria a mesma coisa.

Em último, mas de certo os mais importantes, os meus queridos pais, por serem os melhores. À mãe agradeço-lhe por todo o seu amor incalculável, pela coragem, pela dedicação e por fazer tudo o que está ao seu alcance para me ver feliz. Ao pai, por toda a cumplicidade insubstituível e por estar sempre para mim, e principalmente, por me inculcar a sua vontade constante de querer, sempre, fazer o melhor. Sou muito feliz de vos ter, o meu maior obrigada é para vocês.





## **Resumo**

Após o isolamento bem-sucedido em fezes na década de setenta do século passado (1972), *Campylobacter* tornou-se rapidamente a espécie bacteriana mais comumente associada a doenças diarreicas em todo o mundo.

A infecção por *Campylobacter* provoca um espectro de doenças, incluindo enterite aguda, infecções extra-gastrointestinais e complicações pós-infeciosas. A doença gastrointestinal autolimitada aguda, caracterizada por diarreia, febre e cólicas abdominais, é a apresentação mais comum da infecção por *Campylobacter jejuni* e *Campylobacter coli*. Em geral, a enterite por *Campylobacter* é uma doença autolimitante que raramente requer terapia antimicrobiana.

A resistência aos antibióticos, particularmente às fluoroquinolonas e aos macrólidos, emergiu globalmente com espécies de *Campylobacter* termófilos, dando origem a preocupações sobre o aparecimento de tais resistências, bem como as consequências para o tratamento humano e animal.

Os impactos da resistência antibacteriana podem ser medidos ao nível do paciente por aumento da morbidade e mortalidade, ao nível da saúde por aumento da utilização de recursos, custos mais elevados e ao nível da sociedade por diretrizes de tratamento antibiótico favorecendo uma terapia empírica de maior alcance.

Esta revisão abrange a taxonomia, detecção e identificação da espécie, manifestações clínicas e tratamento da infecção, resistências antibióticas e ainda o panorama Europeu e Nacional desta zoonose.

**Palavras-chave:** *Campylobacter*; gastroenterite; campilobacteriose; resistência antibiótica



## **Abstract**

After the successful isolation in feces in the seventies (1972), *Campylobacter* has quickly become the bacterial species most commonly associated with diarrheal diseases worldwide.

*Campylobacter* infection causes a spectrum of diseases, including acute enteritis, extra-gastrointestinal infections, and post-infectious complications. Acute self-limited gastrointestinal disease, characterized by diarrhea, fever and abdominal cramps, is the most common presentation of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infection. In general, *Campylobacter* enteritis is a self-limiting disease that rarely requires antimicrobial therapy.

Resistance to antibiotics, particularly fluoroquinolones and macrolides, has emerged globally with thermophilic *Campylobacter* species, giving rise to concerns about the appearance of such resistance, as well as the consequences for human and animal treatment.

The impacts of antibacterial resistance can be measured at the level of the patient by increasing morbidity and mortality at health level by increasing the use of resources, higher costs and at the society level by antibiotic treatment guidelines favoring a more empirical therapy.

This review covers taxonomy, species identification and detection, clinical manifestations and treatment of infection, antibiotic resistance and the European and National panorama of this zoonosis.

**Keywords:** *Campylobacter*; gastroenteritis; campylobacteriosis; antibiotic resistance.



## Índice Geral

1. Introdução .....	13
2. <i>Campylobacter</i> spp. ....	15
2.1. Descoberta e Origem da Bactéria .....	15
2.2. Perspetiva Microbiológica .....	16
2.3. Isolamento e Identificação de <i>Campylobacter</i> .....	18
2.3.1. Transporte das Amostras .....	19
2.3.2. Isolamento de <i>Campylobacter</i> spp. ....	19
2.3.3. Incubação .....	20
2.3.4. Identificação de <i>Campylobacter</i> spp. ....	21
3. Infecção por <i>Campylobacter</i> spp. ....	23
3.1. Reservatórios de <i>Campylobacter</i> e Fontes de Infecção .....	23
3.2. Sinais Clínicos .....	24
3.2.1. Diarreia do Viajante .....	25
3.2.2. Outras Infecções Gastrointestinais .....	27
3.2.2.1. Doenças Inflamatórias Intestinais .....	27
3.2.2.2. Doenças Esofágicas .....	27
3.2.2.3. Doenças Periodontais .....	28
3.2.2.4. Colecistite .....	28
3.2.3. Infecções Extra-Gastrointestinais .....	29
3.2.3.1. Síndrome Guillain-Barré .....	29
3.2.3.2. Artrite Reativa .....	30
3.2.3.3. Bacteriemia e Septicemia .....	30
3.2.3.4. Complicações do Sistema Reprodutivo .....	30
3.2.3.5. Meningite .....	31
3.2.3.6. Abscessos Extra-orais .....	31
3.3. Tratamento .....	32
3.4. Resistências Antibióticas .....	33
4. <i>Campylobacter</i> spp. no Contexto Europeu .....	37
4.1. Zoonoses e Agentes zoonóticos .....	37

4.2. Surtos Alimentares .....	40
4.3. Resistências Antimicrobianas .....	42
5. Controlo da Infecção por <i>Campylobacter</i> spp. ....	47
5.1. Medidas de prevenção .....	47
5.2. Perspetivas futuras .....	48
6. Conclusão .....	49
Referências Bibliográficas .....	51

## **Índice de Figuras**

Figura 1 – Fotomicrografia de *Campylobacter jejuni* no processo de divisão (Humphrey, O'Brien, & Madsen, 2007).

Figura 2 - Vias de transmissão da campilobacteriose (Aarestrup & Engberg, 2001).

Figura 3 - Áreas de risco para a diarreia do viajante (Aleixo, 2003).

Figura 4 - Distribuição dos vários agentes causadores de surtos à base de alimentos e água, adaptado de (Authority, 2016).

Figura 5 - Números relatados e taxas de notificação de casos confirmados de zoonoses humanas na UE, adaptado de (Authority, 2016).

Figura 6 - Tendência de casos humanos confirmados de campilobacteriose na UE, por mês entre 2008 e 2015, adaptado de (Authority, 2016).

Figura 7 - Distribuição espacial da resistência à ciprofloxacina em isolados de *Campylobacter coli* nos países relatores em 2015 (Authority, 2014).

Figura 8 - Distribuição espacial da resistência à eritromicina em isolados de *Campylobacter coli* nos países relatores em 2015 (Authority, 2014).

Figura 9 - Distribuição espacial da resistência à ciprofloxacina em isolados de *Campylobacter jejuni* nos países relatores em 2015 (Authority, 2014).

Figura 10 - Distribuição espacial da resistência à eritromicina em isolados de *Campylobacter jejuni* nos países relatores em 2015 (Authority, 2014).





## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 – Testes de confirmação para *Campylobacter*, adaptado de (Health, 2008).

Tabela 2 – Propriedades fenotípicas de *Campylobacter* spp. prevalentes no homem, adaptado de (Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011).

Tabela 3 – Frequência de diferentes agentes etiológicos na diarreia do viajante na América Latina, adaptado de (Orihuel, Sanz, Bertó, & Canet, 2015).

Tabela 4 - Casos de campilobacteriose reportados em humanos entre 2011 e 2015 e taxas de notificação para o ano de 2015, adaptado de (Authority, 2016).

Tabela 5 - Taxas de hospitalizações e casos de mortalidade reportados devido a zoonoses em casos humanos confirmados na UE em 2015, adaptado de (Authority, 2016).

Tabela 6 - Resistência antimicrobiana observada em isolados humanos de *Campylobacter coli* por país em 2015, adaptado de (Authority, 2014).

Tabela 7 - Resistência antimicrobiana observada em isolados humanos de *Campylobacter jejuni* por país em 2015, adaptado de (Authority, 2014).



**Lista de Abreviaturas**

AMR – Resistência Antimicrobiana

BE – Esófago de Barrett

CD – Doença de Crohn

DCD - Centers for Disease Control and Prevention

CO<sub>2</sub> - Dióxido de Carbono

CP – Caldo de Peptona

DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofágico

ECDC – Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças

EEE – Espaço Económico Europeu

EFSA – Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos

EM – Estado Membro

EUA – Estados Unidos da América

GBS – Síndrome de Guillain-Barré

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IBD – Doença Inflamatória Intestinal

INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

OMS – Organização Mundial de Saúde

O<sub>2</sub> - Oxigénio

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

ReA – Artrite Reativa

SNC – Sistema Nervoso Central

UC – Colite Ulcerosa

UHT – Ultra-Hight Temperature



## 1. Introdução

Várias crises alimentares que colocam em risco a saúde dos humanos têm sido observadas nas últimas décadas. Estas ocorrências suscitam o interesse tanto dos consumidores como das entidades da União Europeia (UE) para as várias problemáticas referentes à segurança dos alimentos consumidos.

Segundo diversas fontes bibliográficas, as bactérias da espécie *Campylobacter* têm sido o agente etiológico vulgarmente associado às infeções intestinais em humanos em todo o continente Europeu, o mesmo tem sido verificado nos outros continentes. (Authority, 2016).

O género *Campylobacter* é composto por um grupo grande e diversificado de bactérias. Membros do género *Campylobacter* são morfologicamente diversos (espiral, curvos ou em forma de “S”), nutricionalmente exigentes (requerem ambientes nutricionais complexos) e crescem sob condições estritamente anaeróbicas ou microaeróbicas (Fitzgerald & Nachamkin, 2011).

Das espécies conhecidas, *Campylobacter jejuni* é uma das principais causadoras de gastroenterite em todo o mundo. Muitas espécies de *Campylobacter* são patogénicas conhecidas em seres humanos e animais (Man, 2011). Nos seres humanos, as espécies de *Campylobacter* foram associadas a diversas condições gastrointestinais, incluindo doenças inflamatórias intestinais (IBD), doenças esofágicas e periodontais e colecistite (Kaakoush, Castaño-Rodríguez, Mitchell, & Man, 2015). Foram também relatadas manifestações extra-gastrointestinais, incluindo Síndrome de Guillain-Barré (GBS), bacteriemia, meningite e artrite reativa (Alfredson & Korolik, 2007).

A transmissão desta bactéria para o Homem resulta geralmente de uma infeção esporádica, e muitas vezes está associada à manipulação ou confeção inadequada de alimentos. A maioria dos casos de enterite clínica de *Campylobacter* são suficientemente suaves ou autolimitantes, e não necessitam de terapêutica antibiótica (Pérez et al., 2002).

Estirpes de *Campylobacter* spp. resistentes a antibióticos são cada vez mais frequentes, com evidências que sugerem o uso frequente deste tipo de fármacos como promotores de crescimento em animais de produção, em particular de fluoroquinolonas e macrólidos. Desta forma, é da extrema importância a realização de testes a diversas espécies de *Campylobacter* spp. de forma a verificar a sua suscetibilidade aos diversos antibióticos utilizados em medicina. (Epps et al., 2013).

A taxonomia, detecção e identificação da espécie *Campylobacter* serão pontos abordados neste trabalho, assim como, as manifestações clínicas, tratamento da infecção e resistências antibióticas. O panorama Europeu e Nacional desta zoonose são pontos cruciais a serem abordados para o melhor entendimento e posicionamento desta infecção. Serão também relatados alguns surtos alimentares descritos na bibliografia até aos dias de hoje.

## **2. *Campylobacter* spp.**

### **2.1. Descoberta e Origem da Bactéria**

A bactéria *Campylobacter* terá sido descrita pela primeira vez do final século XIX (1886) por Theodor Escherich. A sua descoberta foi feita através de amostras procedentes de cólon de crianças que sofreram de diarreia e que acabaram por falecer. As amostras recolhidas continham bactérias em forma de espiral, e foram denominadas de *Vibrio felinus* (Butzler, 2004).

Encontrado frequentemente em animais, particularmente em bovinos e ovinos, *Campylobacter* é conhecido há mais de 40 anos como causa de doença veterinária. Em 1913, McFayden e Stockman identificaram os primeiros microrganismos isolados a partir de abortos de ovelha e que se assemelhavam a um “vibrio” (Fitzgerald & Nachamkin, 2011).

Mais tarde, Smith investigou os abortos infecciosos de bovinos nos Estados Unidos da América (EUA) e isolou uma bactéria muito semelhante à descrita anteriormente por McFayden e Stockman. Com a ajuda de Taylor, Smith chegou à conclusão que se tratava do mesmo microrganismo e propôs o nome de *Vibrio fetus* (agora conhecido como *Campylobacter fetus*) (Pérez et al., 2002).

Jones e colaboradores (1931) relataram que um surto de diarreia em bezerros era consequência da infeção com um “vibrio” que denominaram de *Vibrio jejuni*, e Doyle descreveu um organismo similar associado à mesma patologia em suínos, 1944 (Jones, Orcutt, & Little, 1931). Desde então *Campylobacter* foi considerado um importante patogénico animal (Pérez et al., 2002).

Em 1947, foi documentada a primeira infeção humana por *Campylobacter*. Três gestantes foram admitidas no hospital com febre de origem desconhecida, os sintomas mantiveram-se durante 4 semanas e duas das três mulheres abortaram (Butzler, 2004). No entanto, em maio de 1938, ocorreu em Illinois um surto de diarreia de origem leiteira que afetou 355 reclusos de duas instituições estatais adjacentes. Este evento é agora considerado como a primeira infeção humana por *Campylobacter* (Butzler, 2004; Jay, 2005).

Finalmente em 1963, o género *Campylobacter* foi proposto pela primeira vez, por Sebald e Véron, e englobavam apenas duas espécies, *Campylobacter fetus* e *Campylobacter bubulus* (agora denominados de *Campylobacter sputorum*). Estas espécies foram classificadas como *Vibrio* spp. até estes investigadores aplicarem o teste para o metabolismo fermentativo e a composição da base de DNA, para distingui-los do "verdadeiro" *Vibrio* spp. (On, 2001).

Contudo, o passo crucial – isolamento de *Campylobacter* das fezes – só foi conseguido em 1972 por Dekeyser e Butzler. Os investigadores desenvolveram métodos de crescimento mais eficientes para o isolamento de microrganismos termófilos e microaerófilos, contribuindo assim para o sucesso desta investigação (Butzler, 2004).

Uma vez que *Campylobacter fetus* já era reconhecido como um importante patogénico animal, como causa do aborto e infertilidade infecciosa, a identificação de *Campylobacter* como causa de doença entérica em humanos assegurou a atenção tanto de clínicos como veterinários (On, 2001). Em 1980, todas as espécies descobertas até então foram listadas no “Approved Lists of Bacterial Names” (Marcos & Gomes, 2013).

Atualmente, são conhecidas 36 espécies e 14 subespécies do género *Campylobacter*, estas estão descritas no documento “List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature”, elaborado pelo investigador J.P. Euzéby.

## **2.2. Perspetiva Microbiológica**

*Campylobacter* pertence à família Campylobacteraceae inserida na classe Epsilonproteobacteria (filó Proteobacteria, reino Bacteria ou Eubacteria).

O género *Campylobacter* constitui-se de bacilos curvos, em forma de vírgula ou hélice helicoidal, finos e compridos (0,2 a 0,9 µm de largura e 0,5 a 5 µm de comprimento), figura 1 (Fitzgerald & Nachamkin, 2011).



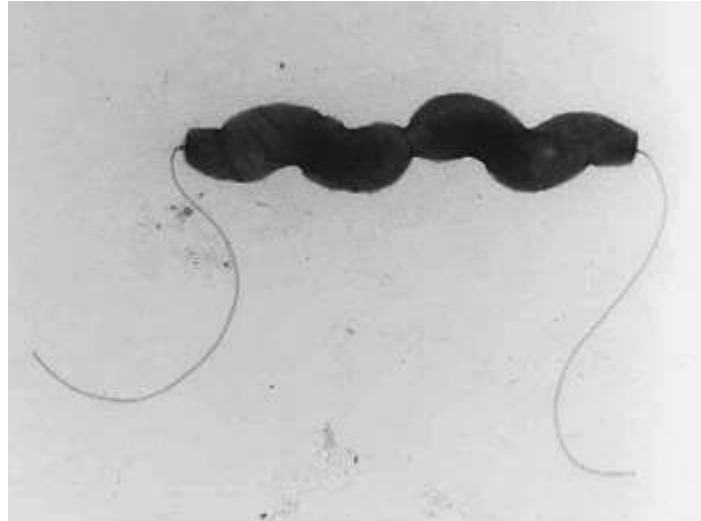


Figura 1 – Fotomicrografia de *Campylobacter jejuni* no processo de divisão (Humphrey, O'Brien, & Madsen, 2007).

Em culturas envelhecidas ou conservadas em ambientes adversos, estas bactérias podem assumir um formato esférico que representa a forma viável mas não cultivável deste microrganismo (Bhavsar, S., Kapadnis, 1995; Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011).

São móveis devido à presença de um flagelo polar que pode estar presente apenas numa como em ambas as extremidades da bactéria. O flagelo apresenta duas a três vezes o tamanho da célula e é responsável pela motilidade característica em forma de “saca-rolhas” ou “serrote” (Carvalho, 2007; Fitzgerald & Nachamkin, 2011; Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011).

Estes microrganismos são Gram negativos, não formam esporos e as suas colónias geralmente não apresentam pigmentação (Fitzgerald & Nachamkin, 2011; Jay, 2005).

Uma das suas principais características é o facto de serem microaerófilos, ou seja, estes microrganismos não requerem uma elevada percentagem de oxigénio (O<sub>2</sub>) para o seu desenvolvimento e multiplicação (Bhavsar, S., Kapadnis, 1995). O seu crescimento é inibido perante concentrações de O<sub>2</sub> inferiores a 3% e superiores a 15%, sendo a concentração ideal de 5%. Estas bactérias são também consideradas capnófilas, isto é, necessitam de cerca de 10% de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) para o seu desenvolvimento (Humphrey, O'Brien, & Madsen, 2007; Ley, J., Vandamme, 1991).

Para obterem energia, estas bactérias recorrem aos aminoácidos e aos componentes intermediários do ciclo do ácido carboxílico, isto acontece porque as espécies deste género não degradam os carboidratos, não fermentam ou oxidam os açúcares. Entre outras características são indol negativo, oxidase positiva, reduzem nitratos e algumas espécies são catalase positiva (*Campylobacter coli* e *Campylobacter jejuni*) e outras catalase negativa (Franco, B. D. G. M., Landgraf, 2008; Ley, J., Vandamme, 1991).

Estas bactérias necessitam de um meio complexo para se desenvolverem, uma vez que apresentam um genoma mais pequeno do que outros organismos patogénicos, levando assim a uma maior dificuldade em sobreviver fora do ambiente intestinal dos animais de sangue quente (Feistel, 2011).

Algumas espécies de *Campylobacter* são denominadas de termotolerantes, desenvolvem-se entre os 30°C e 47°C, com uma temperatura ótima de 42°C. Contudo, não são termorresistentes sendo facilmente destruídas quando os alimentos são cozidos ou pasteurizados. No geral, são bactérias de crescimento lento (Fitzgerald & Nachamkin, 2011; Humphrey et al., 2007).

*Campylobacter* spp. é sensível a pH ácido, desenvolvendo-se apenas em meios com pH próximos do neutro (6,5-7,5). É ainda de notar, que estes microrganismos são extremamente sensíveis ao sal, sendo que esta sensibilidade depende sempre da temperatura (Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011).

### **2.3. Isolamento e Identificação de *Campylobacter* spp.**

A deteção da colonização intestinal por *Campylobacter* em mamíferos e aves é baseada no isolamento deste microrganismo nas fezes, zaragatoas rectais e/ou conteúdo cecal (Health, 2008).

Requisitos especiais para a temperatura de crescimento, ambiente gasoso e meio basal rico em nutrientes são obstáculos importantes para desenvolver um meio ótimo para este organismo fastidioso (Tenover & Gebhart, 1988). Contudo, os meios de agar contendo antibióticos seletivos são necessários para isolar essas bactérias de amostras fecais/intestinais. Como alternativa a esta técnica e graças à sua alta mobilidade, esta bactéria pode ser explorada usando técnicas de filtração para isolamento (Health, 2008).

A confirmação preliminar de isolados pode ser feita por microscopia ótica. Os organismos na fase de crescimento são curtos e aparecem em forma de “S”, enquanto as formas de cocoides predominam nas culturas mais antigas. Analisando este microrganismo por microscopia de contraste de fase, observam-se os movimentos rápidos e em espiral que são característicos destas espécies (Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011; Tenover & Gebhart, 1988).

A identificação fenotípica é baseada em reações sob diferentes condições de crescimento. Testes bioquímicos e moleculares podem ser usados para confirmar várias espécies de *Campylobacter*. Os ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) também podem ser usados para a detecção direta de *Campylobacter jejuni* e *Campylobacter coli* (Linton, Lawson, Owen, & Stanley, 1997; Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011).

### **2.3.1. Transporte das Amostras**

A espécie *Campylobacter* é sensível às condições ambientais, incluindo desidratação, oxigénio atmosférico, luz solar e temperatura elevada. O transporte para o laboratório e o processamento subsequente devem ser tão rápidos quanto possível, de preferência no mesmo dia (Linton et al., 1997; Shih, 2000). Quando as amostras são colhidas em zaragatoas, recomenda-se o uso de tubos de transporte contendo um meio. Este meio pode ser de agar simples ou à base de carvão vegetal. Este meio irá proteger o conteúdo da zaragatoa da secagem e dos efeitos tóxicos do oxigénio. À chegada ao laboratório, as amostras devem ser processadas o mais rápido possível, de preferência no dia da chegada, mas não mais de três dias após a colheita das amostras (Health, 2008; Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011).

### **2.3.2. Isolamento de *Campylobacter* spp.**

Para o isolamento de *Campylobacter* as amostras podem ser aplicadas num meio seletivo ou pode recorrer-se ao método de filtração passiva (Health, 2008). Um meio ideal de *Campylobacter* deve ser rentável, fácil de preparar e deve ter uma boa vida útil com a possibilidade de minimizar o risco de contaminação do meio. Mais importante, o

meio deve permitir que o organismo cresça em colónias isoladas e distintas (Tenover & Gebhart, 1988).

Os meios seletivos podem ser divididos em dois grupos principais: meios que contenham sangue e meios compostos por carvão vegetal. Os componentes sanguíneos e o carvão vegetal servem para remover derivados tóxicos de oxigénio (Health, 2008).

O meio de Skirrow foi o primeiro meio seletivo desenvolvido especificamente para *Campylobacter* spp. que continha peptonas como fonte de nutrientes, 7% de sangue de cavalo lisado e uma combinação de antibióticos que preveniam o crescimento de outros microrganismos. Estes componentes serviram de base para quase todos os meios específicos para o isolamento de *Campylobacter* (Health, 2008; Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011). Atualmente existem diversos meios no mercado que podem ser utilizados, Preston agar, Skirrow agar, Butzler agar e Campy-cefex são alguns dos utilizados (Tenover & Gebhart, 1988).

Por outro lado, a filtração passiva evita a necessidade de meios seletivos, tornando-se útil para o isolamento de espécies *Campylobacter* sensíveis a antibióticos. Este método pressupõe que as fezes recolhidas sejam misturadas com caldo de peptona (CP), numa diluição de 1/10 aproximadamente, formando assim uma suspensão. De seguida, cerca de 100 µL da suspensão preparada são cuidadosamente vertidas sobre um filtro de 0.45 a 0.65 µm, durante 30 a 45 minutos à temperatura ambiente. Por fim, o filtrado conseguido é colocado numa placa e incubado num ambiente microaerófilo a 42°C (Health, 2008; Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011).

### **2.3.3. Incubação**

Para que o crescimento de *Campylobacter* seja otimizado, a atmosfera microaerófila (5-10% de oxigénio e 5-10% de dióxido de carbono) é necessária. O meio utilizado para o isolamento pode ser incubado a 37 ° C ou 42 ° C, mas é prática comum incubar a 42 ° C para minimizar o crescimento de contaminantes e selecionar o crescimento ótimo de *Campylobacter jejuni* e *Campylobacter coli*. Estas espécies apresentam geralmente um crescimento lento em meio sólido (24-48 horas a 42 ° C). Por este motivo, recomenda-se 48 horas de incubação para o diagnóstico de rotina (Health, 2008; Shih, 2000; Tenover & Gebhart, 1988).

### 2.3.4. Identificação de *Campylobacter* spp.

Como foi referido anteriormente, o exame de morfologia microscópica deve ser o primeiro a ser realizado. São bacilos Gram-negativos, curvos, finos, compridos e apresentam uma grande mobilidade.

Quando existem colónias com características idênticas ao género *Campylobacter* devem efetuar-se outro tipo de testes como a catalase, oxidase, fermentação da glicose, produção de H<sub>2</sub>S, hidrólise do hipurato, redução do nitrato e testes de sensibilidade aos antibióticos (cefalotina e ácido nalidíxico). Os resultados dos diversos testes estão representados nas tabelas 1 e 2 (Health, 2008; Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011; Shih, 2000).

Tabela 8 – Testes de confirmação para *Campylobacter*, adaptado de (Health, 2008).

Testes de Confirmação	Resultados para <i>Campylobacter</i>
Morfologia	Bacilos pequenos e curvos
Mobilidade	Característica (altamente móvel, movimento espiral)
Crescimento aeróbio a 41.5°C	-
Crescimento microaerófilo a 25°C	-

Tabela 9 – Propriedades fenotípicas de *Campylobacter* spp. prevalente no homem, adaptado de (Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011).

Teste	<i>C.fetus</i> ssp. <i>fetus</i>	<i>C.hyointestinalis</i>	<i>C.jejuni</i> ssp. <i>jejuni</i>	<i>C.jejuni</i> ssp. <i>doylei</i>	<i>C.coli</i>	<i>C.lari</i>	<i>C.upsaliensis</i>
Catalase	+	+	+	V	+	+	-
Redução de NO <sub>2</sub>	+	+	+	-	+	+	+
Produção de H <sub>2</sub> S	-	+	-	-	V	-	-
Hidrólise do hipurato	-	-	+	V	-	-	-
Hidrólise do indoxilacetato	-	-	+	+	+	-	+
Crescimento							
25°C	+	V	-	-	-	-	-
37°C	+	+	+	+	+	+	+

<b>42°C</b>	-	V	+	-	+	+	V
<b>Sensibilidade</b>							
<b>Ácido nalidíxico</b>	V	R	S	S	S	R	S
<b>Cefalotina</b>	S	S	R	S	R	R	S

R = Resistente    S = Sensível    V = Variável

Têm sido também utilizados ensaios baseados na biologia molecular para uma identificação específica destes microrganismos (Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011). A técnica de PCR tornou-se muito difundida e bastante utilizada para o diagnóstico laboratorial de *Campylobacter* spp., principalmente pelas vantagens da alta sensibilidade e especificidade, além da facilidade da sua execução (Oliveira & Oliveira, 2013).

### **3. Infeção por *Campylobacter* spp.**

#### **3.1. Reservatórios de *Campylobacter* e Fontes de Infeção**

A epidemiologia da transmissão de *Campylobacter* spp. é considerada complexa e, uma vez que as bactérias deste género podem ser transmitidas de animais para seres humanos e também destes para os animais, a doença causada pela infeção por esta bactéria é considerada uma zoonose (Authority, 2009).

As espécies aviárias são o reservatório primário de *Campylobacter*, onde residem de forma assintomática em grande número, dentro dos tratos gastrointestinais inferiores desses animais. Como tal, este microrganismo é comumente isolado de aves de capoeira, incluindo galinhas e perus, mas também outras espécies de aves domésticas e selvagens, como corvos, patos, gansos e gaivotas (Johnson, Yuhás, McQuade, Larsen, & DiRita, 2015; Jonaidi-Jafari, Khamesipour, Ranjbar, & Kheiri, 2016).

Embora a temperatura corporal naturalmente elevada (40-42°C) de espécies aviárias forneça um ambiente ideal para o crescimento de *Campylobacter*, a bactéria também coloniza gado doméstico, incluindo bovinos, cabras, porcos e ovelhas (Aarestrup & Engberg, 2001).

A presença de *Campylobacter* em diversas espécies animais contribui não só para a contaminação dos alimentos, mas também contaminação do meio-ambiente devido à abundância de contaminantes agrícolas (Acheson & Allos, 2001). O consumo de alimentos como frango, leite não pasteurizado ou outro tipo de carnes é associado, na maioria das vezes, à transmissão desta bactéria. (Johnson et al., 2015).

Entre as principais vias de infeção humana por *Campylobacter* destacam-se as seguintes (Aarestrup & Engberg, 2001; Butzler, 2004):

- Ingestão do microrganismo pelo consumo de alimentos, especialmente carnes cruas ou pouco cozinhadas, leite não pasteurizado, água e gelo contaminado. Esta é a via mais usual de infeção por *Campylobacter* (figura 2).
- Transmissão direta. Esta via é principalmente ocupacional, manifestando-se apenas em agricultores, operários de matadouros, etc.. A transmissão a partir de pessoas infetadas assintomáticas que manipulam os alimentos é rara, contudo é muito comum quando a infeção é sintomática.

- Por contacto direto com animais domésticos infetados.
- Por contaminação cruzada durante a preparação de comida em casa ou restaurantes. *Barbecues*, picnics e atividades similares apresentam riscos especiais para este tipo de infeção, uma vez que, a transferência das bactérias da carne crua para as mãos e para outros alimentos ocorre facilmente.

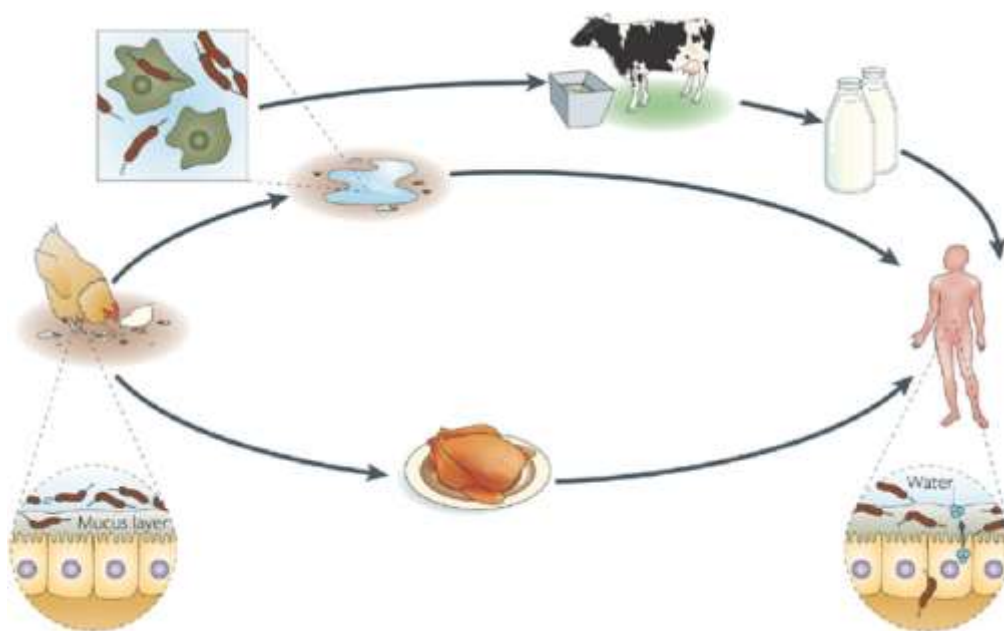


Figura 2 - Vias de transmissão da campilobacteriose (Aarestrup & Engberg, 2001).

### 3.2. Sinais Clínicos

A infeção por *Campylobacter*, designada como campilobacteriose, é a principal causa mundial de infeções bacterianas entéricas (Oleastro, Santos, & Júlio, 2014). Das 36 espécies existentes atualmente, várias são conhecidas por serem patogénicas para o ser humano, destacando-se as espécies *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* e *Campylobacter lari* (Authority, 2014). A infeção por *Campylobacter jejuni* é responsável pela maior parte das gastroenterites agudas nos humanos, sendo *Campylobacter coli* responsável por uma percentagem significativamente mais baixa de casos (Duarte, Santos, Benoliel, Domingues, & Oleastro, 2013).

Geralmente, esta bactéria apresenta um período de incubação de 1 a 10 dias e a doença poderá ter uma duração semelhante porém, mesmo na ausência de sintomas



clínicos, a bactérias é excretada nas fezes durante algumas semanas (Humphrey, O'Brien, & Madsen, 2007). Os sinais clínicos mais comuns associados a esta infecção incluem: diarreia, dor abdominal, febre, dor de cabeça, náuseas e/ou vômitos (World Health Organization and Food and Agriculture Organization, 2001). A maioria dos doentes apresenta diarreia severa, demasiado aquosa e que pode ou não ser sanguinolenta (Acheson & Allos, 2001).

Como foi referido anteriormente, a gastroenterite é uma condição clínica importante resultante da infecção por *Campylobacter*, contudo, estes organismos também foram associados a outras condições como a diarreia do viajante e outras infecções graves no trato gastrointestinal, incluindo doenças do intestino inflamatório, doenças esofágicas, periodontite e colecistite (Kaakoush, Castaño-Rodríguez, Mitchell, & Man, 2015).

As infecções extraintestinais de *Campylobacter* são raras em pessoas saudáveis, mas bastante propensas a ocorrer em pessoas com o sistema imunitário comprometido, idosas ou grávidas (Acheson & Allos, 2001; Fitzgerald, 2015).

### **3.2.1. Diarreia do Viajante**

*Campylobacter* é um dos agentes etiológicos responsáveis pela diarreia do viajante. Esta é uma situação clínica que afeta com maior frequência os viajantes de países industrializados que visitam zonas menos industrializadas (figura 3) (Orihuel, Sanz, Bertó, & Canet, 2015).

A diarreia do viajante caracteriza-se por aumento da frequência das dejeções e pela emissão de fezes pastosas ou líquidas. Pode acompanhar-se de cólicas abdominais, náuseas, vômitos, febre e/ou sangue nas fezes (Aleixo, 2003). As principais causas desta patologia são as práticas de higiene inadequadas, a inexistência de infraestruturas sanitárias nos países de destino, as condições de alojamento e de alimentação, a época em que se realiza a viagem e o estado de saúde do viajante (Steffen, Kollaritsch, & Fleischer, 2003).

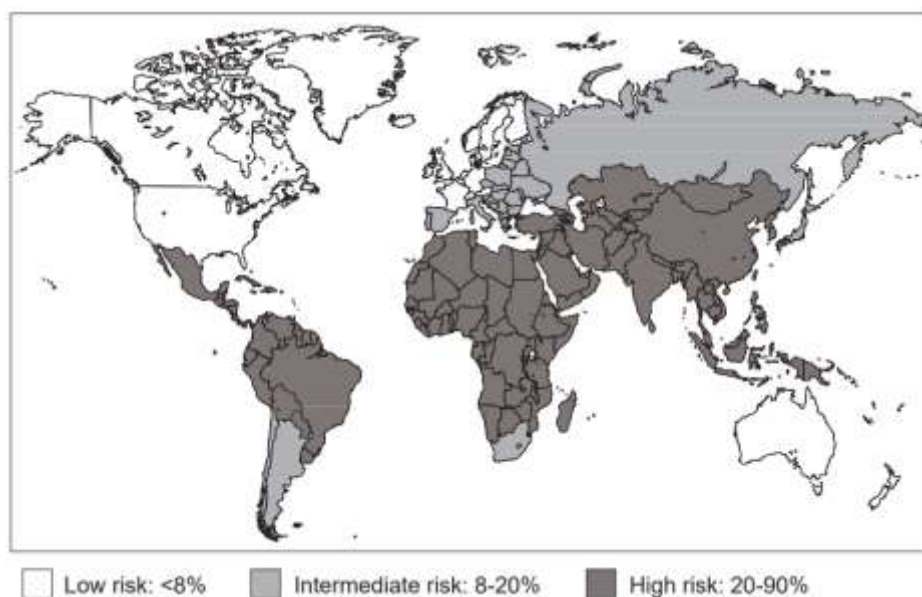


Figura 3 - Áreas de risco para a diarreia do viajante (Aleixo, 2003).

Os agentes bacterianos mais significativos na diarreia do viajante são *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Campylobacter* e *Shigella*. Segundo um estudo, na América Latina estima-se que 1 a 5% dos casos de diarreia do viajante são provocados por *Campylobacter jejuni*, contudo na África e na Ásia a incidência aumenta consideravelmente (tabela 3) (Orihuel et al., 2015).

Tabela 10 – Frequência de diferentes agentes etiológicos na diarreia do viajante na América Latina, adaptado de (Orihuel et al., 2015).

Agentes	América Latina	Comentários
<i>E. coli</i> enterotoxigénica	17 – 70%	Menos frequente na Ásia (6–37%) e África (8-42%)
Outras <i>E. coli</i>	7 – 22%	
<i>Shigella</i> spp.	2 – 30%	Menos frequente na Ásia (0-9%)
<i>Salmonella</i> spp.	1 – 16%	Mais frequente em África (4-25%)
<i>Campylobacter jejuni</i>	1 – 5%	Mais frequente na Ásia (9-39%) e Ásia (1-28%)
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	0 – 6%	Mais frequente na Ásia (3-13%)
<i>Aeromonas</i> spp.	1 – 5%	Mais frequente na Ásia (1-57%)
<i>Rotavirus</i>	0 – 6%	Mais frequente em África (0-36%)
<i>Giardia lamblia</i>	1 – 2%	
<i>Entamoeba histolytica</i>	<1%	Mais frequente na Ásia (5-11%)
<i>Cryptosporidium</i> spp.	<1%	
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	<1%	

### **3.2.2. Outras Infecções Gastrointestinais**

#### **3.2.2.1. Doenças Inflamatórias Intestinais**

A doença de Crohn (CD) e a colite ulcerosa (UC) são duas principais doenças inflamatórias intestinais (Baumgart & Sandborn, 2012). O fenótipo em pacientes com CD caracteriza-se por lesões transmurais que podem ocorrer em qualquer local ao longo do trato gastrointestinal, enquanto os pacientes com UC são afetados por inflamação submucosa contínua restrita ao cólon (Kaakoush et al., 2015).

Apesar da extensa pesquisa, a etiologia das doenças inflamatórias intestinais ainda não foi esclarecida. No entanto, a hipótese de que um iniciador (microrganismo gastrointestinal), em associação com uma rutura do epitélio gastrointestinal, estimula e, posteriormente, desencadeia a resposta imune desregulada em indivíduos predispostos (Mitchell h Mitchell, Ming Man, Kaakoush, & Mitchell, 2011).

O papel das espécies *Campylobacter* nas doenças inflamatórias intestinais tem sido investigado nas últimas três décadas e a espécie *Campylobacter jejuni* foi o foco inicial da pesquisa. Contudo, estudos recentes que investigam o papel de outras espécies emergentes de *Campylobacter* em doenças inflamatórias intestinais forneceram evidências sólidas que demonstram que a espécie *Campylobacter concisus* está fortemente relacionado com este tipo de doenças (Kaakoush et al., 2015).

#### **3.2.2.2. Doenças Esofágicas**

Doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), esófago de Barrett (BE) e adenocarcinoma esofágico são consideradas doenças esofágicas.

A DRGE é definida como um dano mucoso produzido pelo refluxo anormal de conteúdo gástrico no esófago ou na cavidade oral (incluindo laringe) ou pulmonar. DRGE provoca algumas complicações como esofagite de refluxo ou BE, e este segundo predispõe os pacientes a adenocarcinoma esofágico (Badillo, 2014). BE é uma condição pré-maligna em que o epitélio escamoso estratificado normal do esófago distal é substituído por mucosa colunar com metaplasia intestinal especializada (Martinucci et al., 2016).

Estudos recentes demonstraram que as espécies de *Campylobacter*, mais especificamente *Campylobacter concisus*, estão entre as espécies dominantes presentes

em pacientes com DRGE e BE. Por exemplo, num estudo, Macfarlane e colaboradores examinaram a presença de microrganismos aeróbicos e anaeróbicos em aspirados esofágicos e amostras de mucosas de pacientes com BE, e 57% dos pacientes foram colonizados por espécies de *Campylobacter*, a maioria dos quais foram *Campylobacter concisus* (Kaakoush et al., 2015).

### **3.2.2.3. Doenças Periodontais**

A gengivite é uma condição clínica evitável e reversível que inclui eritema, edema, sangramento e aumento da sensibilidade. A periodontite é uma condição mais grave, caracterizada pela redução do nível ósseo e, finalmente, perda dentária. Essas condições inflamatórias orais são induzidas por biofilmes que se acumulam na margem gengival e são relatados como tendo início no tecido periodontal por várias espécies bacterianas, incluindo *Campylobacter rectus* (Man, 2011; P.J. Macuch, 2000).

*Campylobacter rectus*, *Campylobacter gracilis*, *Campylobacter showae* e *Campylobacter concisus* foram identificados como possíveis agentes patogénicos orais, enquanto outras espécies de *Campylobacter*, incluindo *Campylobacter curvus*, *Campylobacter sputorum* e *Campylobacter ureolyticus*, foram isoladas da cavidade oral. No entanto, ainda não está claro que estejam relacionados com as doenças periodontais (Kaakoush et al., 2015).

### **3.2.2.4. Colecistite**

A colecistite refere-se à inflamação da vesícula biliar que ocorre pelo bloqueio do ducto cístico por cálculos biliares, levando à acumulação de bÍlis dentro da vesícula biliar. *Campylobacter jejuni* tem sido relacionado com o desenvolvimento da colecistite, no entanto, é um acontecimento raro, dado que apenas 15 casos foram descritos na literatura nos últimos 30 anos (Peter G Vaughan-Shaw, Jonathan Richard Rees, 2010).

Uma das razões possíveis para isso é que as condições utilizadas para o crescimento de bactérias a partir de amostras de bÍlis geralmente não favorecem o crescimento de espécies de *Campylobacter*. Alguns casos foram assim ignorados (Kaakoush et al., 2015).

### **3.2.3. Infecções Extra-Gastrointestinais**

Os doentes com infeções por *Campylobacter* estão sujeitos a desenvolver complicações noutras partes do corpo, como uma infeção isolada local, uma manifestação sistémica após um episódio de enterite ou uma doença imunológica pós-infeciosa. A GBS, artrite reativa (ReA), bacteriemia e septicemia, meningite, abscessos extraorais ou mesmo complicações no sistema reprodutivo são algumas dessas complicações (Health, 2008; Kaakoush et al., 2015).

#### **3.2.3.1. Síndrome de Guillain-Barré**

A manifestação pós-infeciosa mais importante é a GBS. Esta é uma doença autoimune reativa desencadeada por uma infeção bacteriana ou viral anterior (Legast, G., Lascano, A., Gschwind, A., Nicastro, 2017).

Como referido anteriormente, *Campylobacter jejuni* é uma das principais causas de gastroenterite bacteriana em todo o mundo, e o microrganismo mais frequentemente associado às complicações pós-infeção neste tipo de síndrome. A GBS desenvolvida após infeção por *Campylobacter jejuni* é bastante mais severa do que a GBS causada por outro microrganismo que não tem qualquer ligação com esta bactéria. Porém, a severidade da infeção por *Campylobacter jejuni* não está diretamente relacionada com o desenvolvimento desta doença (Acheson & Allos, 2001; Hahn, 1998).

Esta síndrome é uma doença dismielinizante aguda que afeta os neurónios periféricos e é caracterizada por início agudo, progressão rápida, fraqueza muscular simétrica, ambulação instável e hipofonia. A fraqueza é geralmente distal, pelo menos no momento inicial da doença. GBS apresenta-se geralmente como paralisia ascendente. Com fraqueza nas pernas espalhando-se para os membros superiores e rosto, levando à perda completa de reflexos (Esposito & Longo, 2017; Health, 2008).

Pensa-se que a resposta imune direcionada a um determinado organismo infetante está envolvida na patogénese da GBS por reação cruzada com os tecidos neuronais. *Campylobacter jejuni* induz respostas humorais e celulares que, devido ao mimetismo molecular, reagem de forma cruzada com os glicolípidos do nervo periférico ou com as proteínas da mielina do neurónio (Acheson & Allos, 2001; Hahn, 1998).

### **3.2.3.2. Artrite Reativa**

A síndrome de Reiter ou ReA é um processo infeccioso que afeta múltiplas articulações, associada ao fenótipo HLA-B27 (Orihuel et al., 2015). Esta síndrome foi classicamente definida como a tríade de artrite, uretrite e conjuntivite, e ocorre tipicamente após uma infecção gastrointestinal ou genitourinária por patógenos bacterianos (Schmitt, 2017).

Infeções por *Chlamydia*, *Campylobacter*, *Salmonella* e *Yersinia* podem despoletar este tipo de síndrome. A ReA associada a *Campylobacter* está presente em cerca de 1 e 5% dos infetados, e a duração da doença varia consideravelmente com os diferentes estadios da infecção (Ajene, Fischer Walker, & Black, 2013; Schmitt, 2017).

### **3.2.3.3. Bacteriemia e Septicemia**

A bacteriemia é uma das infestações extra-gastrointestinais mais comuns causadas pelas espécies de *Campylobacter*, e está predominantemente associada às infecções por *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* e *Campylobacter fetus* (Kaakoush et al., 2015).

Os casos de bacteriemia associados a *Campylobacter* são muitas vezes subestimados. A maioria dos casos ocorre em pacientes idosos ou imunocomprometidos com uma ou mais patologias concorrentes, incluindo cirrose hepática ou neoplasia. Entre esses pacientes, 10 a 15% morrem dentro de 30 dias após o diagnóstico de doença (Pigrau, C., Bartolome, R., Almirante, B., Planes, AM., Gavalda, J., Pahissa, 1997).

Algumas espécies de *Campylobacter*, incluindo *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus* e *Campylobacter upsaliensis*, também foram associadas à sepsis em crianças e adultos imunocomprometidos (Kaakoush et al., 2015).

### **3.2.3.4. Complicações do Sistema Reprodutivo**

*Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter fetus* e *Campylobacter upsaliensis* demonstraram causar aborto séptico e sepsis neonatal em seres humanos e animais (Kaakoush et al., 2015). Estas espécies são geralmente associadas ao aborto em mulheres grávidas após uma infecção intestinal agressiva que

resulta em sepsis, com a infeção eventualmente transmitida ao feto (Simor, AE., Karmali, MA., Jadavji, T., 1986).

Outras espécies como *Campylobacter rectus* e *Campylobacter curvus*, foram associadas ao parto prematuro e ao baixo peso à nascença. *Campylobacter rectus* desloca-se da cavidade oral para o trato reprodutivo, provocando uma inflamação que resulta em parto prematuro (Gurgan & Diker, 1994).

#### **3.2.3.5. Meningite**

A meningite bacteriana é uma inflamação das meninges, em que os agentes patogénicos aproveitam as características específicas do sistema imunológico no sistema nervoso central (SNC), replicam e induzem inflamação (Hoffman & Weber, 2009).

Este tipo de infeção causada por este microrganismo é bastante rara, no entanto, *Campylobacter jejuni* e *Campylobacter fetus* são as espécies frequentemente associadas a esta patologia. Foram relatados apenas oito casos em adultos imunocomprometidos, entre 1983 e 1998, de meningite causada por *Campylobacter fetus* (Kaakoush et al., 2015).

#### **3.2.3.6. Abscessos Extra-orais**

As espécies orais de *Campylobacter* raramente são relatadas como causadoras de infeções extra-orais.

Segundo alguns casos estudados, *Campylobacter rectus* foi associado a um abscesso na mama, um abscesso vertebral e uma infeção na parede torácica. *Campylobacter curvus* foi associado a um abscesso brônquico em pacientes com cancro no pulmão. *Campylobacter gracilis* e *Campylobacter concisus* foram ambos implicados em abscessos cerebrais. A maioria dos abscessos são de natureza polimicrobiana, dificultando a avaliação da contribuição de uma espécie específica de *Campylobacter* para o desfecho clínico (Han, Tarrand, & Rice, 2005; Kaakoush et al., 2015).

### **3.3. Tratamento**

Em geral, a infeção por *Campylobacter* tem um prognóstico bastante favorável. A manutenção da hidratação e do equilíbrio eletrolítico e o repouso são, por norma, suficientes para que os doentes recuperem o seu estado de saúde.

No entanto, existem circunstâncias clínicas específicas nas quais os antibióticos devem ser utilizados. Estas incluem febres altas, fezes sangrentas, doenças prolongadas (sintomas que duram mais de 1 semana), gravidez, infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outros estados imunocomprometidos. A decisão do início da antibioterapia deve ser feita de forma criteriosa e cuidada (Acheson & Allos, 2001; Butzler, 2004).

Os macrólidos e as fluoroquinolonas são normalmente considerados para o tratamento de primeira linha para a enterite de *Campylobacter*. Em muitos casos, as fluoroquinolonas são preferidas se uma infeção com *Shigella* ou *Salmonella* for suspeita. Isto deve-se ao facto de todos estes microrganismos serem suscetíveis a este antibiótico (Alfredson & Korolik, 2007).

As tetraciclinas foram sugeridas como uma escolha alternativa no tratamento da campilobacteriose clínica mas, na prática, raramente são utilizadas. A terapia com aminoglicosídeos intravenosos também pode ser considerada em casos mais graves ou em infeções sistémicas por *Campylobacter* (Acheson & Allos, 2001; Alfredson & Korolik, 2007).

As espécies de *Campylobacter* estão a tornar-se cada vez mais resistentes à maioria dos agentes habitualmente utilizados para combater a infeção. A resistência antimicrobiana em medicina e agricultura é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), juntamente com outras autoridades nacionais, como uma grande preocupação a nível da saúde pública nos países desenvolvidos e em desenvolvimento nos últimos anos (Moore et al., 2006; Ventola, 2015).

Na bibliografia foram relatados casos de *Campylobacter* com resistência à ciprofloxacina ou a outras fluoroquinolonas, macrólidos e lincosamidas, cloranfenicol, aminoglicosídeos, tetraciclina, ampicilina e outros  $\beta$ -lactâmicos, cotrimoxazol e tilosina (Aarestrup & Engberg, 2001)



### **3.4. Resistências Antibióticas**

A terapia antibacteriana é um dos desenvolvimentos médicos mais importantes do século XX e tornou-se um dos pilares da medicina moderna na prevenção de milhões de mortes prematuras por infeção bacteriana (Friedman, Temkin, & Carmeli, 2016).

Contudo, o rápido aparecimento de bactérias resistentes está a ocorrer em todo o mundo, colocando em risco a eficácia dos antibióticos. Este facto tem sido atribuído ao uso excessivo e indevido desses medicamentos, bem como à falta de desenvolvimento de novos medicamentos pela indústria farmacêutica devido a incentivos económicos reduzidos e exigências regulatórias desafiadoras (Ventola, 2015).

São necessárias duas condições para que a resistência antibiótica se desenvolva em bactérias. Primeiro, o organismo deve entrar em contacto com o antibiótico. De seguida, a resistência contra o agente deve desenvolver-se, juntamente com um mecanismo para transferir a resistência às células de gerações futuras ou diretamente para as células que o rodeiam (Khachatourians, 1998).

Cada antibiótico atua num local específico dentro da célula bacteriana. Existem alguns que têm como alvo a parede celular (por exemplo a bacitracina, cefalosporinas e penicilinas), outros alteram a permeabilidade da membrana citoplasmática (por exemplo polimixinas), outros atuam sobre componentes celulares responsáveis pela síntese de proteínas (por exemplo, aminoglicosídeos, cloranfenicol e tetraciclina), RNA (por exemplo, rifamicinas), DNA (por exemplo, ácido nalidíxico e quinolonas) ou ainda por vias bioquímicas, como a síntese de folato (por exemplo, metotrexato e sulfonamidas). Assim, quando surgem os organismos resistentes, a sua resistência é específica para determinados antibióticos (Acheson & Allos, 2001; Khachatourians, 1998).

A resistência aos macrólidos e fluoroquinolonas tem sido elevada em vários estudos, enquanto que a resistência a outros agentes antimicrobianos, incluindo tetraciclina e aminoglicosídeos é geralmente mais baixa (Butzler, 2004). A resistência aos antimicrobianos beta-lactâmicos é em geral alta e a maioria dos isolados são resistentes ao trimetoprim e sulfonamidas (Acheson & Allos, 2001).

Diversos estudos relacionaram o uso de agentes antimicrobianos, em particular as fluoroquinolonas, na indústria agrícola e medicina veterinária, com o aparecimento e propagação da resistência entre as espécies de *Campylobacter*, com efeitos

potencialmente graves sobre a segurança alimentar e a saúde humana e veterinária (Alfredson & Korolik, 2007).

O início da administração deste antibiótico em animais começou no início da década de 1990 na Ásia e em países europeus, como Suécia, Holanda e Espanha. Este evento coincidiu com o aparecimento de resistências à terapia com fluoroquinolonas em seres humanos nesses países (Moore et al., 2006). Da mesma forma, no Reino Unido, as resistências às fluoroquinolonas foram observadas após a aprovação do uso das mesmas como promotores de crescimento em animais veterinários (Acheson & Allos, 2001).

Em contraste, a resistência deste antibiótico entre as espécies *Campylobacter jejuni* e *Campylobacter coli* na Austrália permanece baixa, este facto é atribuído ao uso pouco frequente de antibacterianos para o tratamento da diarreia e à proibição regulatória do uso de fluoroquinolonas em animais produtores de alimentos nesse país (Aarestrup & Engberg, 2001).

Atualmente existem provas convincentes que a resistência às fluoroquinolonas surgiu e aumentou entre os animais como consequência do uso excessivo destes antibióticos em produção animal, o que acabou por causar infeções no Homem (Acheson & Allos, 2001).

A eritromicina voltou a ser considerada o fármaco ideal para o tratamento de infeções por *Campylobacter* (Butzler, 2004). Apesar das décadas de uso, a taxa de resistência de *Campylobacter* à eritromicina permanece bastante baixa. Outras das suas vantagens incluem o seu baixo custo, segurança, facilidade de administração e estreito espectro de atividade. Ao contrário das fluoroquinolonas e tetraciclins, a eritromicina pode ser administrada com segurança a crianças e mulheres grávidas (Aarestrup & Engberg, 2001; Khachatourians, 1998).

Os macrólidos, a azitromicina e a claritromicina também são eficazes contra infeções por *Campylobacter jejuni*, contudo apresentam custos muito superiores à eritromicina e não proporcionam vantagens clínicas (Kumar et al., 2016).

Os macrólidos são geralmente considerados o fármaco ideal para o tratamento de infeções por *Campylobacter*; No entanto, a resistência aos macrólidos em isolados humanos em alguns países está a tornar-se uma grande preocupação de saúde pública (Bae, Oh, & Jeon, 2014).

As espécies de *Campylobacter* também são geralmente suscetíveis a aminoglicosídeos, cloranfenicol, clindamicina, nitrofuranos e imipenem. No tratamento de infecções com *Campylobacter jejuni* verificam-se altas taxas de resistência a diversos fármacos, como por exemplo, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, metronidazol e cefalosporinas. Todas as espécies de *Campylobacter* são inerentemente resistentes à vancomicina, rifampicina e trimetoprim (P.J. Macuch, 2000).



#### **4. *Campylobacter* spp. no Contexto Europeu**

##### **4.1. Zoonoses e Agentes zoonóticos**

O acompanhamento e recolha de informação sobre as zoonoses no contexto Europeu baseia-se na Diretiva 2003/99/EC. Esta diretiva obriga os Estados-Membros (EM) da União Europeia a reunir dados relevantes sobre as zoonoses, agentes zoonóticos, resistências antimicrobianas e surtos alimentares (Authority, 2016).

Os dados sobre as infeções em seres humanos, assim como as suas análises, são concedidas pelos EM ao Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC) que, posteriormente os fornece à Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA).

A EFSA produz opiniões científicas sobre os alimentos e a segurança alimentar relativamente aos tópicos acima referidos, fornecendo assim à Comissão Europeia e ao Conselho e Parlamento Europeu uma base científica sólida para a definição e implementação de medidas para assegurar a proteção do consumidor no que respeita à segurança alimentar (Authority, 2016).

O relatório relativo aos resultados das atividades de monitorização de zoonoses, agentes zoonóticos e surtos alimentares é apresentado anualmente e inclui os dados fornecidos por 32 países europeus: 28 EM e quatro Estados não-Membros como a Islândia, Liechtenstein, Noruega (países do Espaço Económico Europeu (EEE)) e a Suíça.

Até ao ano de 2014, os dados relativos ao nosso país eram escassos ou até mesmo inexistentes neste relatório. Porém, na última publicação (2015), Portugal apresentou pela primeira vez dados específicos sobre esta zoonose.

A partir de 2009, sob a coordenação do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), foi criado um grupo de trabalho com o intuito de estudar a incidência de campilobacteriose no nosso país (Duarte, Santos, Benoliel, Domingues, & Oleastro, 2013).

De acordo com o último relatório divulgado pela EFSA, *The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne*

*outbreaks in 2015*, a maioria dos surtos relatados foram causados por agentes bacterianos, em particular *Salmonella* e *Campylobacter* (figura 4).

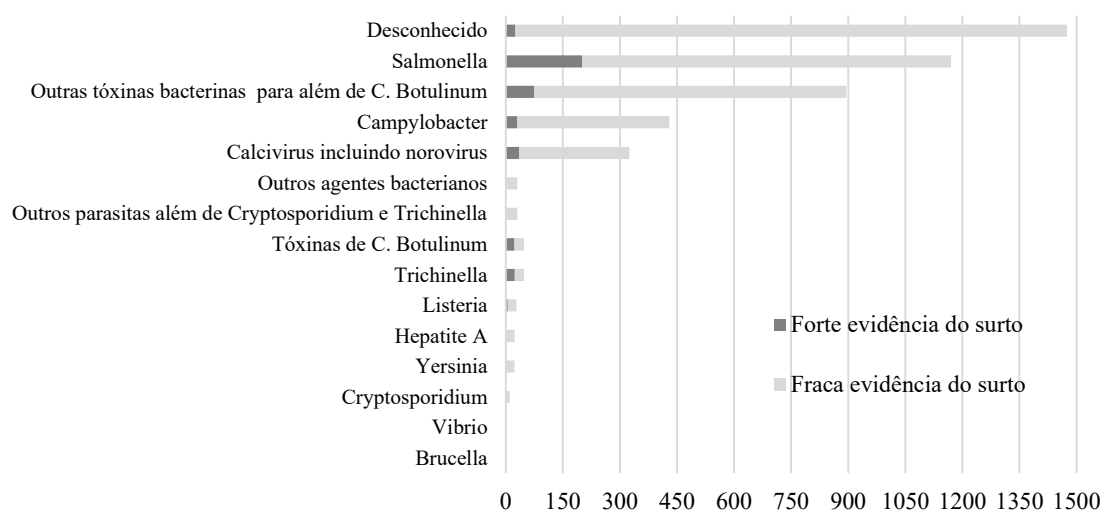


Figura 4 - Distribuição dos vários agentes causadores de surtos à base de alimentos e água, adaptado de (Authority, 2016)

Contudo, *Campylobacter* continuou a ser o agente patogénico bacteriano gastrointestinal mais notificado em humanos (figura 5) e tem sido assim ao longo dos últimos tempos. O aumento nos casos relatados em alguns países nos últimos anos pode refletir melhorias nos sistemas de vigilância.

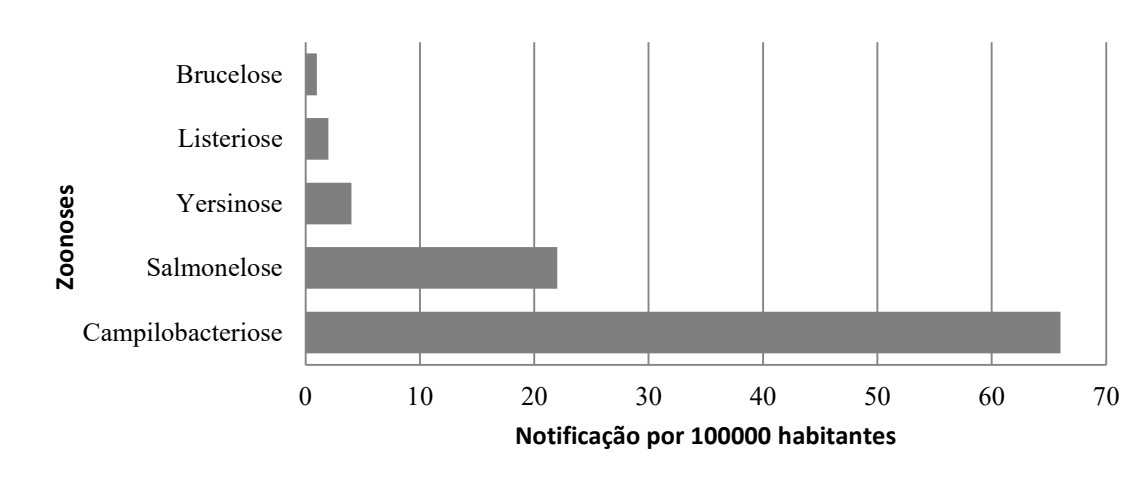


Figura 5 - Números relatados e taxas de notificação de casos confirmados de zoonoses humanas na UE, adaptado de (Authority, 2016).

O número de casos confirmados desta zoonose foi 229,213, o que representa uma diminuição de 7.605 casos (3.2%) em comparação com 2014 (tabela 4). Contudo, o

número de casos confirmados notificados tem aumentado sempre ao longo dos tempos. Este aumento pode ser facilmente justificado pela expansão da UE e consequente aumento do número de EM a notificar esta infeção.

Tabela 11 - Casos de campilobacteriose reportados em humanos entre 2011 e 2015 e taxas de notificação para o ano de 2015, adaptado de (Authority, 2016).

	Número de casos	Casos confirmados	Casos confirmados			
	2015		2014	2013	2012	2011
<b>Total UE</b>	229,885	229,213	236,818	214,710	214,300	223,986

No que diz respeito às hospitalizações por campilobacteriose, apenas 17 EM forneceram dados sobre o tema: foram então reportados 19.302 casos (31.2%). Chipre, Letónia, Lituânia, Polónia, Roménia e Reino Unido foram os países que relataram as maiores taxas de hospitalização em 2015 (tabela 5).

A campilobacteriose apresenta, normalmente, sinais clínicos de gravidade moderada e por esse motivo os doentes não chegam a recorrer a hospitais, o que se traduz num grande número de casos que não são reportados.

O número de óbitos atribuídos à campilobacteriose aumentou de 25 mortes em 2014 para 59 mortes em 2015, resultando numa fatalidade de 0,03% na UE. Estes valores têm sido semelhantes ao longo dos últimos 5 anos (tabela 5).

Tabela 12 - Taxas de hospitalizações e casos de mortalidade reportados devido a zoonoses em casos humanos confirmados na EU em 2015, adaptado de (Authority, 2016).

	Casos confirmados	Hospitalizações		Mortes	
		Casos reportados	Proporção de hospitalizações (%)	Mortes reportadas	Proporção de mortes (%)
<i>Campylobacter</i>	229.213	19,302	31.2	59	0.03
<i>Salmonella</i>	94.625	12,353	38.4	126	0.24

Segundo análise feita pela EFSA, verifica-se também uma clara variação sazonal dos casos de campilobacteriose confirmados e relatados na EU. De acordo com o

gráfico representado na figura 6, observam-se picos evidentes nos meses de verão, como já se previa tendo em conta as características da bactéria.

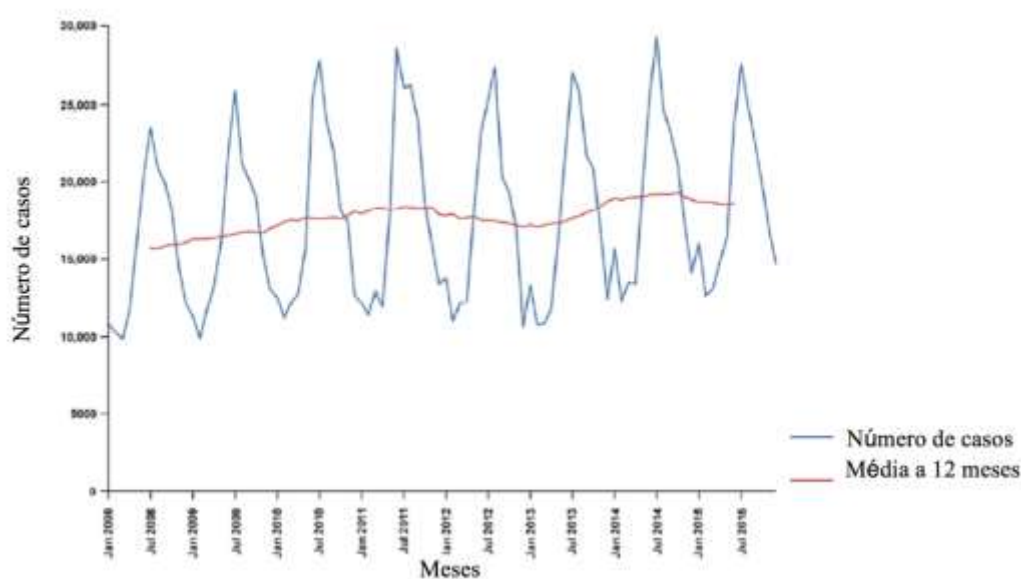


Figura 6 - Tendência de casos humanos confirmados de campilobacteriose na UE, por mês entre 2008 e 2015, adaptado de (Authority, 2016).

Relativamente às espécies isoladas neste tipo de zoonoses, *Campylobacter jejuni* continuou a ser a espécie prevalente (81,0%), seguida de *Campylobacter coli* (8,4%), *Campylobacter fetus* (0,2%) e *Campylobacter lari* (0,1%).

Em comparação com o relatório de 2014, menos países relataram dados de monitorização referentes às investigações de *Campylobacter* em alimentos e animais. Contudo, a carne de frango continua a ser considerada a principal fonte de campilobacteriose humana, 46,7% das unidades de carne de frango frescas testadas foram *Campylobacter*-positivo. A proporção de amostras *Campylobacter*-positivo em carne de porco e carne de vaca foi relativamente baixa (3,4% e 0,4% respetivamente).

É ainda importante referir que esta bactéria não foi detetada nas unidades testadas de leite de vaca destinado ao consumo humano direto ou para fabricação de produtos pasteurizados/*Ultra-High Temperature* (UHT).



## **4.2. Surtos Alimentares**

Os surtos alimentares por *Campylobacter* notificados são raros, a maioria das infeções causadas por esta bactéria são esporádicas e muitas delas nem chegam a ser notificadas. Contudo, nos últimos anos têm sido notificados alguns surtos de *Campylobacter* especialmente associados ao consumo de leite não pasteurizado.

Em 2010 no Colorado, dezasseis pessoas foram hospitalizadas devido à ingestão de leite não pasteurizado. Testes laboratoriais confirmaram que *Campylobacter* e *E. coli* foram as bactérias responsáveis pelo estado de doença destas pessoas. *Billy Goat Dairy* foi a empresa responsável pela distribuição do leite que causou este surto, acabou por ser encerrada pelas autoridades competentes. Também em 2010, em Nova Iorque, sete pessoas apresentaram um quadro clínico de campilobacteriose depois de terem comido num restaurante localizado na mesma cidade (Mahon, 2017).

Em maio de 2012, um surto de campilobacteriose ocorreu no sul da Suécia numa receção de casamento que afetou quarenta e quatro pessoas. Em todos os casos, os doentes afirmaram ter comido fígados de frango pouco cozidos ou crus; a maioria dos indivíduos consumiu fígados de galinha preparados como patê. O patê feito com fígado de frango é geralmente pouco cozido para preservar a textura. Mais uma vez, as análises confirmaram a presença de *Campylobacter* nos fígados de frango utilizados para a produção do patê (Lahti, Löfdahl, Ågren, Hansson, & Olsson Engvall, 2017).

Entre 8 de janeiro e 13 de fevereiro de 2013, na Península de Kenai, Alasca, cerca de trinta e um casos de campilobacteriose foram confirmados. Segundo a Divisão de Saúde Pública do Alasca, este surto teve origem na ingestão de leite de vaca não pasteurizado. Dos casos relatados, dois foram hospitalizados e quatro desenvolveram ReA (Castrodale, L., Provo, G., Xavier, C., McLaughlin, 2015).

Nos EUA, em 2014, vinte e dois jogadores da equipa de futebol *Duran High School* sentiram-se mal depois de um jantar de grupo. O Departamento de Serviços de Saúde do Wisconsin investigou todos os alimentos e bebidas consumidos no jantar, e mais uma vez o leite não pasteurizado foi apontado como causador do surto. Posteriormente foram realizados testes laboratoriais que revelaram que a bactéria *Campylobacter jejuni*, presente no leite, foi o microrganismo responsável por este surto.

Um dos maiores surtos dos últimos tempos ocorreu entre 15 de setembro de 2016 e 14 de outubro deste ano. Em quinze Estados dos EUA, foram confirmados sessenta e sete casos com infecção por *Campylobacter*, dos quais resultaram dezassete hospitalizações. De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) das 67 pessoas infectadas, 62 tiveram um vínculo com cachorros de uma loja de animais (*Petland*). Os testes laboratoriais confirmam que *Campylobacter* esteve na origem deste surto, esta bactéria pode espalhar-se através do contato com as fezes do animal (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

#### **4.3. Resistências Antimicrobianas**

Como foi referido anteriormente, as bactérias zoonóticas que são resistentes aos antimicrobianos são particularmente preocupantes, pois podem comprometer o tratamento efetivo de infeções em seres humanos. Por esse motivo, é importante a colheita e análise de dados relativos à ocorrência de resistência antimicrobiana (AMR) em bactérias zoonóticas isoladas de humanos (Authority, 2014).

Mais uma vez, a EFSA e a ECDC analisam os dados dos EM, e posteriormente publicam os resultados no documento *The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food*. Neste relatório são estudadas apenas as duas espécies de *Campylobacter* mais comumente isoladas nas infeções humanas, *Campylobacter jejuni* e *Campylobacter coli*. Os dados apresentados são relatados em separado para as duas espécies pois o nível de resistência difere entre elas. É ainda importante referir que os resultados relativos à ocorrência de AMR é relativo aos quatro antimicrobianos que atualmente são considerados prioritários por apresentarem maiores taxas de resistências nos países estudados (ciprofloxacina, eritromicina, tetraciclina e gentamicina).

Segundo o último relatório publicado, de 2015, *Campylobacter coli* foi a segunda espécie mais relatada em casos humanos (8.615 casos). Para esta espécie observaram-se altas proporções de resistência para a ciprofloxacina (70,6%) e tetraciclinas (68,8%) (tabela 6). Os isolados resistentes à eritromicina e gentamicina foram marcadamente menores, 14,4% e 1,6% respetivamente. É ainda de frisar que Portugal, Itália e Espanha relataram os maiores níveis de resistência à eritromicina (53,5%, 42,9% e 38,2%, respetivamente).

Tabela 13 - Resistência antimicrobiana observada em isolados humanos de *Campylobacter coli* por país em 2015, adaptado de (Authority, 2014).

	Ciprofloxacina (%)	Eritromicina (%)	Gentamicina (%)	Tetraciclina (%)
<b>Áustria</b>	87.2	5.1	0	59.0
<b>Chipre</b>	80.0	0	-	80.0
<b>Dinamarca</b>	NA	NA	NA	NA
<b>Estónia</b>	81.0	33.3	-	76.2
<b>Finlândia</b>	83.4	24.2	-	71.1
<b>França</b>	65.7	9.4	1.1	71.6
<b>Itália</b>	92.9	42.9	-	78.6
<b>Lituânia</b>	89.5	15.0	-	66.7
<b>Luxemburgo</b>	81.8	27.3	-	86.4
<b>Malta</b>	57.9	10.5	-	NA
<b>Países Baixos</b>	60.0	14.9	-	64.4
<b>Portugal</b>	100.0	53.5	2.3	95.3
<b>Roménia</b>	82.4	5.9	0	29.4
<b>Eslováquia</b>	36.5	12.7	-	44.3
<b>Eslovénia</b>	79.8	3.2	-	38.3
<b>Espanha</b>	92.7	38.2	9.1	92.7
<b>Reino Unido</b>	38.5	4.3	-	NA
<b>Total</b>	70.6	14.4	1.6	68.8

NA – Não Aplicável

Analisando as notificações efetuadas pelos diversos países verifica-se que as maiores proporções de resistência à ciprofloxacina em isolados de *Campylobacter coli* foram notificadas por países do Sul e Este da Europa, enquanto os países do Norte e da Europa Central apresentaram níveis mais baixos (figura 7). As proporções da resistência à eritromicina foram marcadamente maiores em alguns países do Sul da Europa (Portugal, Itália e Espanha) (figura 8).

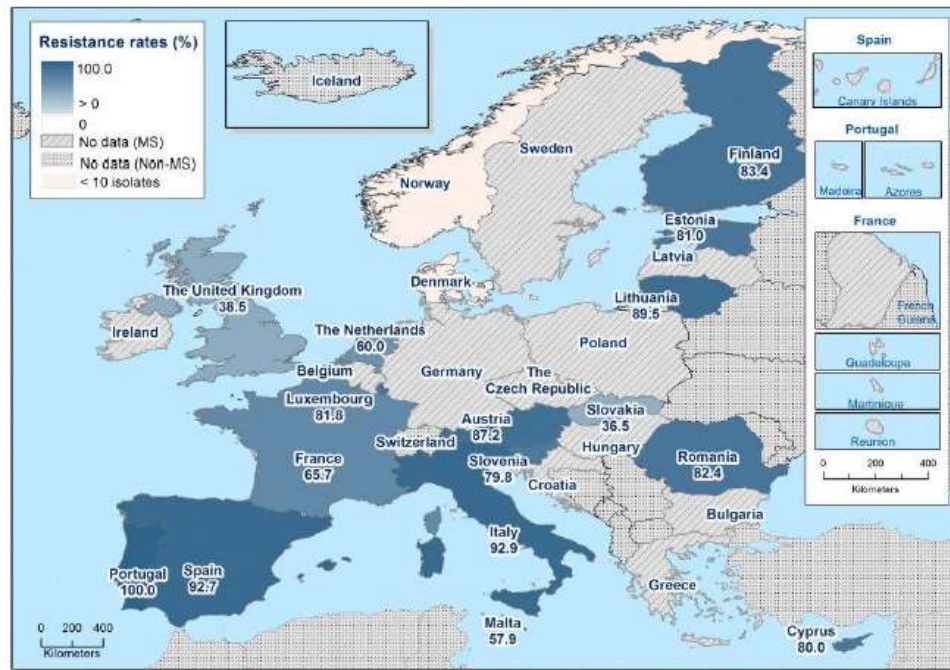


Figura 7 - Distribuição espacial da resistência à ciprofloxacina em isolados de *Campylobacter coli* nos países relatores em 2015 (Authority, 2014).

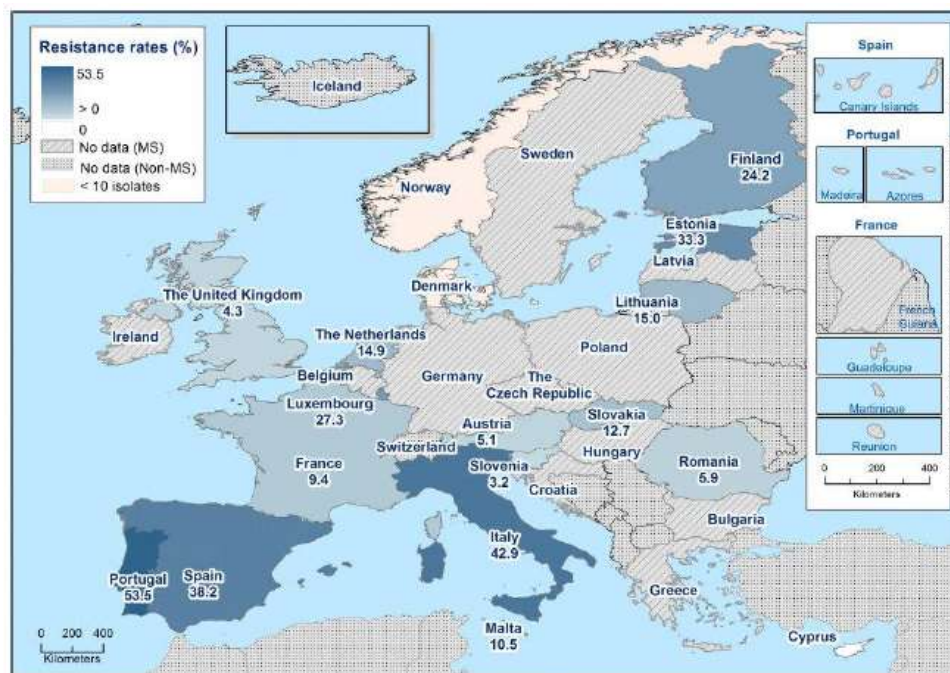


Figura 8 - Distribuição espacial da resistência à eritromicina em isolados de *Campylobacter coli* nos países relatores em 2015 (Authority, 2014).

Como se tem verificado em anos anteriores, *Campylobacter jejuni* foi a espécie *Campylobacter* mais comum identificada em 2015, com 83.350 casos relatados na UE. Uma proporção muito elevada (60,8%) de isolados humanos foi resistente à

ciprofloxacina, observações semelhantes foram feitas em relação aos níveis de resistência às tetraciclina, que foram também elevadas (44,6%). Mais uma vez se verificou que o nível de resistência à eritromicina e gentamicina foi consideravelmente mais baixo (1,5% e 0,8% respetivamente) (tabela 7).

Tabela 14 - Resistência antimicrobiana observada em isolados humanos de *Campylobacter jejuni* por país em 2015, adaptado de (Authority, 2014).

	Ciprofloxacina (%)	Eritromicina (%)	Gentamicina (%)	Tetraciclina (%)
<b>Áustria</b>	73.0	0.5	0	39.2
<b>Chipre</b>	71.0	0	-	45.2
<b>Dinamarca</b>	42.1	4.1	1.4	22.8
<b>Estónia</b>	86.5	0	-	68.9
<b>Finlândia</b>	60.1	2.6	-	43.1
<b>França</b>	56.2	0.4	0.8	48.3
<b>Itália</b>	71.7	5.7	-	58.8
<b>Lituânia</b>	85.0	2.5	-	65.2
<b>Luxemburgo</b>	62.1	0	-	38.8
<b>Malta</b>	62.4	2.1	-	NA
<b>Países Baixos</b>	60.5	2.0	-	40.4
<b>Portugal</b>	96.6	8.1	0.7	81.9
<b>Roménia</b>	73.9	8.7	0	34.8
<b>Eslováquia</b>	51.6	1.9	5.6	29.0
<b>Eslovénia</b>	65.2	0.7	-	31.2
<b>Espanha</b>	90.4	2.2	2.1	78.5
<b>Reino Unido</b>	52.3	1.5	NA	28.6
<b>Total</b>	60.8	1.5	0.8	44.6

A distribuição espacial da resistência à ciprofloxacina em isolados de *Campylobacter jejuni* (figura 9) mostra que a maior proporção de resistência foi reportada pelos países do Sul e do Báltico, ao passo que os países do Norte e da Europa Central apresentaram níveis mais baixos. Os níveis de resistência à eritromicina não mostraram uma tendência geográfica clara, mas alguns países da Europa do Sul (Itália e Portugal) e Oriental (Roménia) relataram níveis mais altos (figura 10).



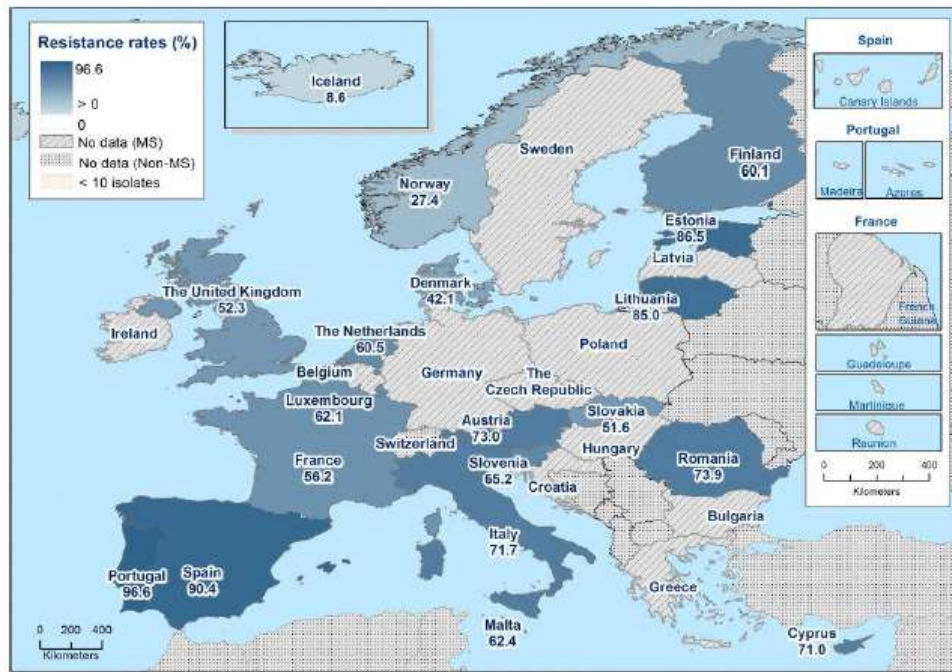


Figura 9 - Distribuição espacial da resistência à ciprofloxacina em isolados de *Campylobacter jejuni* nos países relatores em 2015 (Authority, 2014).

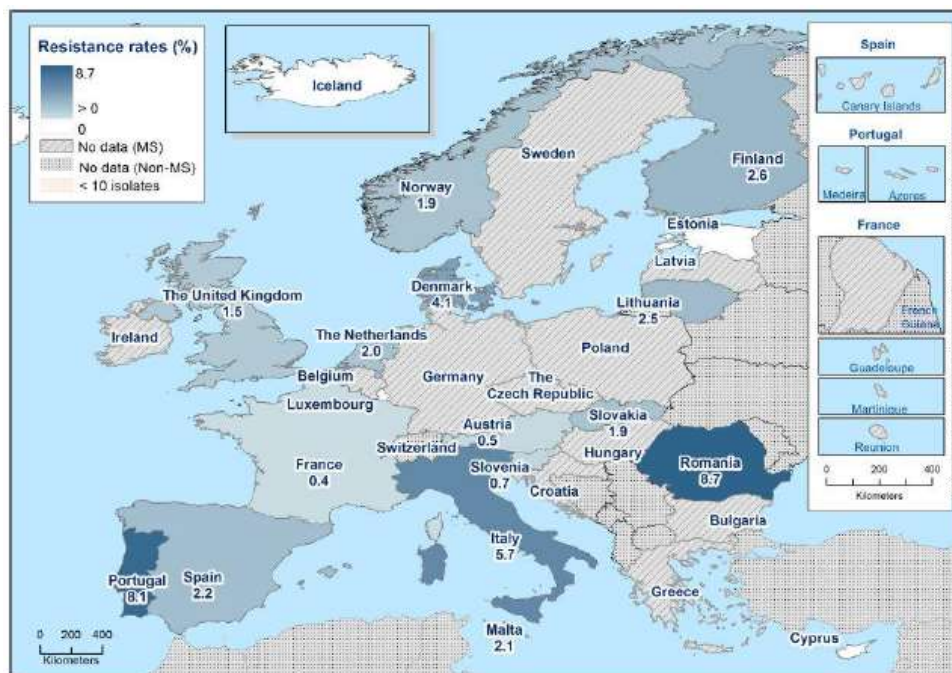


Figura 20 - Distribuição espacial da resistência à eritromicina em isolados de *Campylobacter jejuni* nos países relatores em 2015 (Authority, 2014).

## **5. Controlo da Infecção por *Campylobacter* spp.**

### **5.1. Medidas de Prevenção**

Segundo a OMS existem várias estratégias que podem ser utilizadas para prevenir as infeções por *Campylobacter* (Orihuel, Sanz, Bertó, & Canet, 2015; World Health Organization and Food and Agriculture Organization, 2017):

- Controlo de todas as etapas da cadeia alimentar, desde a produção agrícola até ao processamento, fabricação e preparação de alimentos.
- Medidas para reduzir a prevalência de *Campylobacter* em aves de capoeira incluem maior segurança biológica para evitar a transmissão de *Campylobacter* do meio ambiente para estes animais. Este controlo é viável somente quando as aves são mantidas em condições de habitação fechada.
- As boas práticas de abate reduzem a contaminação das carcaças pelas fezes, mas não garantem a ausência de *Campylobacter* de carne e produtos à base de carne. Trabalhadores de matadouros e produtores de carne crua especializados e treinados são essenciais para manter a contaminação no mínimo.
- O tratamento bactericida, como aquecimento (por exemplo, cozimento ou pasteurização) ou irradiação, é o único método efetivo de eliminar *Campylobacter* de alimentos contaminados.
- Em países sem sistemas adequados de esgoto, objetos sujos com fezes devem ser desinfetados antes da sua utilização.

Precauções adequadas no manuseio e preparação de alimentos de origem animal também são extremamente importantes para reduzir a contaminação cruzada. A carne crua e os animais de aviário devem ser cozidos de forma correta e a temperaturas adequadas para a eliminação das bactérias. As mãos devem ser cuidadosamente lavadas com sabão após manusear alimentos crus de origem animal e antes de tocar em qualquer outro objeto ou alimento. As tábuas de corte utilizadas para carnes cruas não devem ser usadas para preparar outros alimentos. As tábuas de cortar e os utensílios devem ser limpos com sabão e água quente após a preparação de alimentos crus de origem animal (Aarestrup & Engberg, 2001; Acheson & Allos, 2001; Butzler, 2004).

Como foi abordado anteriormente, *Campylobacter* é uma das bactérias causadoras de diarreia do viajante. A OMS disponibiliza na sua página de internet uma ficha informativa sobre a prevenção desta doença, para que todos os viajantes a possam

consultar. Este documento educa os viajantes sobre os riscos envolvidos na viagem, aconselha sobre a prevenção de infeções por *Campylobacter* e publica dados relevantes sobre a resistência a antibióticos em diferentes países. A prevenção depende também da purificação do abastecimento de água e do tratamento térmico do leite vendido para consumo.

## **5.2. Perspetivas Futuras**

Em Portugal, estudos sobre a incidência de campilobacteriose são muito escassos e de carácter regional. Contudo, inúmeras entidades Europeias, tais como a EFSA, realizam e disponibilizam estudos que alertam para a elevada prevalência de *Campylobacter* em animais de aviário, nomeadamente frangos. Este facto é extremamente importante, uma vez que, atualmente Portugal atravessa uma crise económica e a carne de frango apresenta um preço bastante inferior relativamente a outras carnes.

Seria também importante a criação e implementação de um sistema de notificação e vigilância das infeções por *Campylobacter*, de modo a ter perceção real do panorama português.

A realização de testes e estudos mais detalhados em explorações de origem dos animais e matadouros seria crucial para a caracterização da situação dos mesmos. Deste modo, as empresas de criação de gado, explorações leiteiras e matadouros necessitam de uma avaliação rigorosa e uma caracterização detalhada, das espécies de *Campylobacter* potencialmente perigosas para o Homem, assim como, o padrão de antibiorresistência dos mesmo.

De forma a minimizar ao máximo a incidência das infeções por *Campylobacter* spp. seria deveras importante e desafiante, que diversas entidades públicas e privadas associadas à problemática das zoonoses, realizassem um trabalho conjunto ao longo da cadeia alimentar. Este trabalho seria bastante útil, apresentando não só benefícios para a saúde pública, mas também para a redução de custos, particularmente neste tempo de crise que o país atravessa. Prevenção deverá ser a palavra de ordem.



## 6. Conclusão

A incidência de infecção por *Campylobacter* está a aumentar em todo o mundo e as tendências da resistência antimicrobiana demonstraram uma clara associação entre o uso de antibióticos na indústria veterinária e isolados resistentes de *Campylobacter* em seres humanos.

Embora os esforços globais para controlar a transmissão de agentes patogénicos entéricos tenham sido eficazes para reduzir a incidência de uma série de patogénicos transmitidos por alimentos, a prevalência da infecção por *Campylobacter* continuou a aumentar.

O aparecimento de espécies de *Campylobacter* diferentes de *Campylobacter jejuni* e *Campylobacter coli* garante claramente uma investigação adicional. Os esforços de pesquisa adicionais focados nas suas condições de crescimento, métodos de deteção e elucidação dos seus mecanismos de patogénese podem revolucionar a compreensão da sua distribuição global e impacto sobre doenças infecciosas.

A carne de frango, particularmente a carne de frango fresca, é um reservatório importante de espécies de *Campylobacter*. Outros animais domesticados, como bovinos e suínos, e fontes ambientais, como água contaminada, também desempenham um papel vital na transmissão direta desses organismos para humanos. Além disso, muitos casos de infecção *Campylobacter* associada a viagens podem ser atribuídos ao consumo de produtos de carne contaminados ou de água.

Globalmente, a resistência a vários antibióticos úteis no tratamento da infecção por *Campylobacter* está a aumentar e vários padrões de resistência a várias classes de antibióticos estão a surgir. Em muitos países, a resistência em *Campylobacter* às fluoroquinolonas limitou a sua utilidade como fármaco de escolha no tratamento da doença. Da mesma forma, a resistência à eritromicina está a aumentar em alguns países. No entanto, a eritromicina deve ser considerada ainda como o fármaco de escolha no tratamento da doença de *Campylobacter*. A gentamicina também permanece eficaz contra esta espécie, embora normalmente seja considerada apenas para infeções graves de *Campylobacter*.

A preocupação global com a crescente prevalência de resistência entre os agentes patogénicos bacterianos clinicamente importantes, a monitorização e vigilância

da resistência antimicrobiana, a prevenção da infecção e as estratégias para o controlo regulatório do uso de antibióticos permitirão o controlo da resistência antimicrobiana entre as espécies de *Campylobacter* na população humana.

## Referências Bibliográficas

- Aarestrup, F., & Engberg, J. (2001). Antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter*, 32, 311–321. Retirado de <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00902709>
- Acheson, D., & Allos, B. M. (2001). *Campylobacter jejuni* Infections: Update on Emerging Issues and Trends. *Clinical Infectious Diseases*, 32(8), 1201–1206. <http://doi.org/10.1086/319760>
- Ajene, A. N., Fischer Walker, C. L., & Black, R. E. (2013). Enteric pathogens and reactive arthritis: A systematic review of *Campylobacter*, *Salmonella* and *Shigella*-associated reactive arthritis. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 31(3), 299–307. <http://doi.org/10.3329/jhpn.v31i3.16515>
- Aleixo, M. J. (2003). Diarreia do viajante. *Dossier: Medicina de Viagem*, 253–259. Retirado de [www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/download/9940/9678](http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/download/9940/9678)
- Alfredson, D. A., & Korolik, V. (2007). Antibiotic resistance and resistance mechanisms in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *FEMS Microbiology Letters*, 277(2), 123–132. <http://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00935.x>
- Authority, E. F. S. (2009). *Community Summary Report - Food-borne outbreaks in the European Union in 2007. The EFSA Journal* (Vol. 223).
- Authority, E. F. S. (2014). European union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food 2012 published. *Eurosurveillance*, 19(12). <http://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4694>
- Authority, E. F. S. (2016). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. *EFSA Journal*, 14(12). <http://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4634>
- Badillo, R. (2014). Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 5(3), 105. <http://doi.org/10.4292/wjgpt.v5.i3.105>

- Bae, J., Oh, E., & Jeon, B. (2014). Enhanced transmission of antibiotic resistance in campylobacter jejuni biofilms by natural transformation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(12), 7573–7575. <http://doi.org/10.1128/AAC.04066-14>
- Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *The Lancet*, 380(9853), 1590–1605. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9)
- Bhavsar, S., Kapadnis, B. (1995). Virulence factors of Campylobacter, 3(8), 295–299. <http://doi.org/10.1016>
- Butzler, J. P. (2004). Campylobacter, from obscurity to celebrity. *Clinical Microbiology and Infection*. <http://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00983.x>
- Carvalho, A. (2007). Detecção dos genes da Toxina Citoletal Distensiva (CDT) em estirpes de Campylobacter jejuni subsp. jejuni isoladas de frangos de corte e hortaliças.
- Castrodale, L., Provo, G., Xavier, C., McLaughlin, J. (2015). Calling all Campy – how routine investigation and molecular characterization impacts the understanding of campylobacteriosis epidemiology – Alaska, United States, 2004–2013. <http://doi.org/https://doi.org/10.1017/S0950268815001466>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017). Multistate Outbreak of Multidrug-Resistant Campylobacter Infections Linked to Contact with Pet Store Puppies. Retirado de <https://www.cdc.gov/campylobacter/outbreaks/puppies-9-17/index.html>
- Duarte, A., Santos, A., Benoliel, J., Domingues, F., & Oleastro, M. (2013). A infecção humana por Campylobacter em Portugal: alguns dados epidemiológicos. *Observações\_Boletim Epidemiológico (INSA)*, 7, 17–19.
- Epps, S. V. R., Harvey, R. B., Hume, M. E., Phillips, T. D., Anderson, R. C., & Nisbet, D. J. (2013). Foodborne Campylobacter: Infections, metabolism, pathogenesis and reservoirs. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(12), 6292–6304. <http://doi.org/10.3390/ijerph10126292>

- Esposito, S., & Longo, M. R. (2017, January 1). Guillain–Barré syndrome. *Autoimmunity Reviews*. Elsevier. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.022>
- Feistel, J. C. (2011). Mecanismos de patogenicidade de *Campylobacter* spp. isoladas em alimentos.
- Fitzgerald, C. (2015). *Campylobacter*. *Clinics in Laboratory Medicine*, 35(2), 289–298. <http://doi.org/10.1016/j.cll.2015.03.001>
- Fitzgerald, C., & Nachamkin, I. (2011). *Campylobacter* and *Arcobacter*, 885–899. <http://doi.org/10.1128/9781555816728.ch53>
- Franco, B. D. G. M., Landgraf, M. (2008). *Microbiologia dos Alimentos*. (Ateneu, Ed.). São Paulo.
- Friedman, N. D., Temkin, E., & Carmeli, Y. (2016). The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(5), 416–422. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.002>
- Gurgan, T., & Diker, K. S. (1994). Abortion Associated with *Campylobacter-Upsaliensis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 32(12), 3093–3094.
- Hahn, A. F. (1998). Guillain-Barre syndrome. *Lancet*, 352(9128), 635–641. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)12308-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)12308-X)
- Han, X. Y., Tarrand, J. J., & Rice, D. C. (2005). Oral *Campylobacter* Species Involved in Extraoral Abscess: a Report of Three Cases Oral *Campylobacter* Species Involved in Extraoral Abscess: a Report of Three Cases. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(5), 2513–2515. <http://doi.org/10.1128/JCM.43.5.2513>
- Health, W. O. for A. (2008). *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. Third Edition Fourth Edition* (Vol. II). Retirado de <http://www.oie.int>
- Hoffman, O., & Weber, J. R. (2009). Review: Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2(6), 401–412. <http://doi.org/10.1177/1756285609337975>

- Humphrey, T., O'Brien, S., & Madsen, M. (2007, July 15). Campylobacters as zoonotic pathogens: A food production perspective. *International Journal of Food Microbiology*. Elsevier. <http://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.01.006>
- Jay, J. M. (2005). *Microbiologia de Alimentos*. (Artmed, Ed.) (6<sup>a</sup> edição). Porto Alegre.
- Johnson, J. G., Yuhas, C., McQuade, T. J., Larsen, M. J., & DiRita, V. J. (2015). Narrow-spectrum inhibitors of Campylobacter jejuni flagellar expression and growth. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(7), 3880–3886. <http://doi.org/10.1128/AAC.04926-14>
- Jonaidi-Jafari, N., Khamesipour, F., Ranjbar, R., & Kheiri, R. (2016). Prevalence and antimicrobial resistance of Campylobacter species isolated from the avian eggs. *Food Control*, 70, 35–40. <http://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.05.018>
- Jones, B. F. S., Orcutt, M., & Little, a R. B. (1931). Method of Obtaining Vibrios from the Intestinal Tract. *Cultures*, (12), 853–864.
- Kaakoush, N. O., Castaño-Rodríguez, N., Mitchell, H. M., & Man, S. M. (2015). Global epidemiology of campylobacter infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 687–720. <http://doi.org/10.1128/CMR.00006-15>
- Khachatourians, G. G. (1998). Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. *Cmaj*, 159(9), 1129–1136. <http://doi.org/1998-024>
- Kumar, A., Drozd, M., Pina-Mimbela, R., Xu, X., Helmy, Y. A., Antwi, J., ... Rajashekara, G. (2016). Novel anti-campylobacter compounds identified using high throughput screening of a pre-selected enriched small molecules library. *Frontiers in Microbiology*, 7(APR), 1–12. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00405>
- Lahti, E., Löfdahl, M., Ågren, J., Hansson, I., & Olsson Engvall, E. (2017). Confirmation of a Campylobacteriosis Outbreak Associated with Chicken Liver Pâté Using PFGE and WGS. *Zoonoses and Public Health*, 64(1), 14–20. <http://doi.org/10.1111/zph.12272>

- Legast, G., Lascano, A., Gschwind, A., Nicastro, N. (2017). Guillain-Barré and Miller Fisher Overlap Syndrome Mimicking Alimentary Botulism, *13*(4), 442–443.
- Ley, J., Vandamme, P. (1991). Proposal for a New Family, Campylobacteraceae, (July), 10–17.
- Linton, D., Lawson, A. J., Owen, R. J., & Stanley, J. (1997). PCR detection, identification to species level, and fingerprinting of campylobacter jejuni and campylobacter coli direct from diarrheic samples. *Journal of Clinical Microbiology*, *35*(10), 2568–2572. <http://doi.org/9316909>
- Mahon, A. L. G. F. B. C. K. S. M. E. P. K. E. F. C. B. K. B. B. E. (2017). Increasing Campylobacter Infections, Outbreaks, and Antimicrobial Resistance in the United States, 2004–2012. *Clinical Infectious Diseases*, *65*(10), 1624–1631. <http://doi.org/https://doi.org/10.1093/cid/cix624>
- Man, S. M. (2011). The clinical importance of emerging Campylobacter species. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *8*(12), 669–685. <http://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.191>
- Marcos, P., & Gomes, J. P. (2013). Gênero Campylobacter spp.
- Martinucci, I., de Bortoli, N., Russo, S., Bertani, L., Furnari, M., Mokrowiecka, A., ... Marchi, S. (2016). Barrett's esophagus in 2016: From pathophysiology to treatment. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, *7*(2), 190. <http://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i2.190>
- Mitchell hmitchell, H. M., Ming Man, S., Kaakoush, N. O., & Mitchell, H. M. (2011). The role of bacteria and pattern-recognition receptors in Crohn's disease. *Nature Publishing Group*, *8*(March), 152–168. <http://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.3>
- Moore, J. E., Barton, M. D., Blair, I. S., Corcoran, D., Dooley, J. S. G., Fanning, S., ... Tolba, O. (2006). The epidemiology of antibiotic resistance in Campylobacter. *Microbes and Infection*, *8*(7), 1955–1966. <http://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.12.030>
- Oleastro, M., Santos, A., & Júlio, C. (2014). Estudo observacional da infecção por Campylobacter spp . em doentes com diarreia aguda, 34–36.

- Oliveira, A. D. L., & Oliveira, R. B. P. De. (2013). Enumeração de *Campylobacter* spp. e presença de *Campylobacter jejuni* em carcaças de frango no estado de Minas Gerais. *Ciência Rural*, 43(3), 480–484. <http://doi.org/10.1590/S0103-84782013005000007>
- On, S. L. (2001). Taxonomy of *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Helicobacter* and related bacteria: current status, future prospects and immediate concerns. *Symposium Series (Society for Applied Microbiology)*, 90(30), 1S–15S. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2001.01349.x>
- Orihuel, E., Sanz, M., Bertó, R., & Canet, J. (2015). *Campylobacter* La bacteria discreta. *Betelgeux, S.L*, 48. Retirado de [http://www.betelgeux.es/images/files/Documentos/Campylobacter\\_bacteria\\_discreta\\_C1.pdf](http://www.betelgeux.es/images/files/Documentos/Campylobacter_bacteria_discreta_C1.pdf)
- P.J. Macuch, A. C. R. T. (2000). *Campylobacter* Species in Health, Gingivitis, and Periodontitis, 79(2), 785–792.
- Pérez, M. P., Palacio, J., Santolaria, M. P., Aceña, M. D. C., Chacón, G., Verde, M. T., ... García-Belenguer, S. (2002). Influence of lairage time on some welfare and meat quality parameters in pigs. *Veterinary Research*, 33(3), 239–250. <http://doi.org/10.1051/vetres>
- Peter G Vaughan-Shaw, Jonathan Richard Rees, D. W. and P. B. (2010). *Campylobacter jejuni* cholecystitis: a rare but significant clinical entity.
- Pigrau, C., Bartolome, R., Almirante, B., Planes, AM., Gavalda, J., Pahissa, A. (1997). Bacteremia due to *Campylobacter* species: clinical findings and antimicrobial susceptibility patterns.
- Schmitt, S. K. (2017, June 1). Reactive Arthritis. *Infectious Disease Clinics of North America*. Elsevier. <http://doi.org/10.1016/j.idc.2017.01.002>
- Secretaria de Vigilância em Saúde. (2011). *Manual Técnico de Diagnóstico Laboratorial de Campylobacter*. Retirado de <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/09/manual-tecnico-diagnostico-laboratorial-campylobacter.pdf>



- Shih, D. Y. (2000). Isolation and identification of enteropathogenic *Campylobacter* spp. from chicken samples in Taipei. *Journal of Food Protection*, 63(3), 304–8. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716556>
- Simor, AE., Karmali, MA., Jadavji, T., R. M. (1986). Abortion and perinatal sepsis associated with campylobacter infection.
- Steffen, R., Kollaritsch, H., & Fleischer, K. (2003). Travelers' diarrhea in the new millennium: consensus among experts from German-speaking countries. *Journal of Travel Medicine*, 10(1), 38–45.
- Tenover, F. C., & Gebhart, C. J. (1988). Isolation and identification of *Campylobacter* species. *Clinical Microbiology Newsletter*, 10(11), 81–85. [http://doi.org/10.1016/0196-4399\(88\)90046-3](http://doi.org/10.1016/0196-4399(88)90046-3)
- Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management* (2015), 40(4), 277–83. <http://doi.org/Article>
- World Health Organization and Food and Agriculture Organization. (2001). Hazard identification, exposure assessment and hazard characterization of *Campylobacter* spp. in broiler chickens and *Vibrio* spp. in seafood. Retirado de <http://www.who.int/foodsafety/publications/hazard-campylobacter/en/>
- World Health Organization and Food and Agriculture Organization. (2017). *Campylobacter*. Retirado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs255/en/>